UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 88

Contribution à l'Étude de l'Association de l'Hyperthyroïdie et du Diabète sucré

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 18 Juin 1954

PAR

Geneviève RIEU

Ancienne Externe des hôpitaux

Née à BORDEAUX, le 29 Juin 1927

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, Professeur ..... *Président.*

AUBERTIN, Professeur ..... *Juges*

SARIC, Professeur ..... *Juges*

BERGOUIGNAN, Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 88

Contribution à l'Étude de l'Association de l'Hyperthyroïdie et du Diabète sucré

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 18 Juin 1954

PAR

Geneviève RIEU

Ancienne Externe des hôpitaux

Née à BORDEAUX, le 29 Juin 1927

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, Professeur ..... *Président.*

AUBERTIN, Professeur ..... *Juges*

SARIC, Professeur ..... *Juges*

BERGOUIGNAN, Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE SAMIE

21-23, rue Teulère

—

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES. LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, PERRENS, CRUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	CREYX.
id.	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIÉCHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Pathologie généraleet expérimentale.	SARIC.

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL
BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :
MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LÉGER.
Anatomie	RIGAUD.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
id.	QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

Chargé des fonctions de Maître de Conférences Agrégé : R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LÉVY.
id.	LAVIGNOLLE.
id.	MORETTI.
Chirurgie générale	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
id.	VILLAR.
id.	TINGAUD.
id.	DEPAULIS.
Obstétrique	CHASTRUSSE.

	MM.
Obstétrique	FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
id.	PÉRY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.
Obstétricie Sociale	MAHON
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE.
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.
Chimie analytique	BABIN.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	VILLAR.
Physiologie	BENELLI.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PERE

A MA MERE

A MES SŒURS

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur agrégé VILLAR

Monsieur le Docteur LAFARGUE

Monsieur le Professeur PAPIN

Monsieur le Professeur de GRAILLY

Monsieur le Docteur DUBOURG

Monsieur le Professeur FONTAN

Monsieur le Professeur CREYX

Monsieur le Professeur AUBERTIN

Monsieur le Professeur DELMAS-MARSALET

Monsieur le Professeur BROUSTET

A Monsieur le Professeur P. MAURIAC

Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous communiquer l'observation de sa malade et nous guider dans ce travail.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR M. BERGOUIGNAN

Agrégé de Médecine générale
Médecin des Hôpitaux
Croix de Guerre
Officier d'Académie

Nous le remercions de son enseignement et de sa bienveillance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SARIC

Professeur de Pathologie générale et expérimentale
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. AUBERTIN

Professeur de Clinique médicale et des Maladies infectieuses
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1914-1918
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

En témoignage de reconnaissance pour son enseignement si apprécié.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BROUSTET

Professeur de Clinique médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique

En témoignage de notre admiration pour son enseignement et de notre profonde reconnaissance pour sa bienveillance.

INTRODUCTION

Il existe fréquemment des troubles du métabolisme des hydrates de carbone au cours de l'hyperthyroïdie. Ces troubles n'ont pas toujours la même importance : il s'agit le plus souvent d'une simple glycosurie ou même de troubles latents de la glycorégulation mis en évidence par des épreuves particulières, mais quelquefois on est en présence d'un diabète vrai.

D'autre part, l'insuffisance du pancréas interne n'est pas toujours seule en cause dans le déclenchement du diabète sucré et l'hyperfonctionnement d'autres glandes endocrines : hypophyse antérieure, surrénales, tyroïde, paraît aussi devoir jouer un rôle.

C'est DUMONTPALLIER qui a signalé le premier, en 1867, l'association de goitre exophtalmique et de diabète. A sa suite, d'autres auteurs se sont attachés à cette étude : publications d'observations cliniques, essais d'interprétation pathogénique. La question a connu un regain d'actualité en 1897, à la suite du travail de SOUQUES et MARINESCO. La même année, PITRES, LANNOIS et LÉPINE publient chacun une observation ; puis, en 1898, DIÉNOT fait sa thèse sur le sujet suivant : De la glycosurie dans la maladie de BASEDOW » et il résume tous les cas déjà publiés. Mais ces observations sont souvent incomplètes et, en outre, avec les ressources thérapeutiques d'alors, l'association de ces deux affections entraînait le plus souvent la mort à brève échéance.

Depuis lors, de nombreux auteurs continuent de signaler de temps en temps, de nouveaux cas. Nous rapporterons d'abord deux observations, puis nous résumerons celles qui ont été publiées dans la littérature depuis 1940.

Nous verrons quelle est la fréquence de cette association et quels sont les critères diagnostiques d'un diabète vrai. Puis, en nous basant sur les observations cliniques, nous rechercherons si l'hyperthyroïdie et le diabète revêtent des signes particuliers quand ils sont associés et quelle est leur évolution spontanément ou sous l'influence de divers traitements. Nous essaierons enfin d'approfondir quels mécanismes physio-pathologiques l'on peut invoquer pour expliquer la coexistence de ces deux affections, ce qui pourra peut-être intervenir dans l'orientation de la thérapeutique.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mme L. Paulette, âgée de 44 ans, commerçante, entre dans le service du Professeur Broustet, le 6 mai 1953, sur les conseils du Professeur Mauriac. Elle nous raconte l'histoire suivante :

Elle a eu une enfance fragile avec des convulsions à plusieurs reprises. Elle a été réglée à 12 ans, normalement.

A l'âge de 16 ans, on remarque qu'elle a le cou un peu gros.

A 17 ans, elle fait un ictère fébrile durant trois semaines, suivi d'une longue convalescence. A 18 ans, elle est opérée pour appendicite chronique.

A 19 ans, grossesse. Vers le quatrième mois, elle présente des crises nerveuses avec agitation, tremblement, palpitations, lipothymies. L'accouchement se fait à terme, normalement, mais peu de temps après, elle fait une cholécystite aiguë qui nécessite une cholécystectomie.

A 26 ans, elle a les oreillons.

A 27 ans, elle constate l'apparition d'une polyurie qui l'oblige à se lever la nuit et d'une asthénie persistante. Une analyse d'urines montre alors une glycosurie de 83 grammes. La malade reconnaît qu'elle présentait une polydipsie et une polyphagie depuis quatre ou cinq mois.. On la met à un régime sévère et elle part faire une cure à Vichy. Avec le régime (non précisé), la glycosurie baisse très peu. Au bout de quelques mois, on commence l'insuline : 10 unités, puis 20 unités d'insuline ordinaire, mais à cette dernière dose, la malade présente des crises d'hypoglycémie.

A 29 ans, on doit augmenter les doses d'insuline (30 unités), la glycosurie oscille entre 10 et 30 grammes. Le Professeur Mauriac trouve alors un petit goitre, de l'asthénie, un amaigrissement de 10 ki-

los, des palpitations et un léger tremblement. Le métabolisme basal n'a pas été fait à ce moment-là.

A 32 ans, la malade reprend du poids, elle constate l'apparition, de temps en temps, de bouffissure du visage et d'œdèmes malléollaires. On doit augmenter l'insuline : 60, puis 90 unités.

A 35 ans, elle fait une nouvelle cure à Vichy. Le diabète est toujours irrégulier avec des accidents d'hypoglycémie ; elle présente des crises de prurit.

A 39 ans, à la suite de fatigues plus importantes, le goitre devient volumineux, le tremblement et les palpitations augmentent, elle présente de la dyspnée d'effort. Le syndrome basedowien s'établit nettement, confirmé par un métabolisme basal à + 14 %. La malade est mise au repos et on institue un traitement à base d'iode.

Puis, apparaît une toux sèche et quinteuse qui fait penser à la possibilité d'un goitre plongeant. La malade a toujours des poussées de bouffissure du visage et d'œdèmes des jambes. On lui donne de l'abadol qui se révèle peu actif.

A 42 ans (1951), on essaie un traitement par le basdène, ce qui entraîne une amélioration. Puis, le goitre augmente de volume et l'on donne du frénantol.

A 43 ans (1952), la malade est plus fatiguée, les palpitations et la dyspnée réapparaissent. L'iode agit moins bien. Une séance de rayons X est mal supportée, elle présente par la suite de l'asthénie et un amaigrissement de 7 kilos.

En novembre 1952, la malade, de passage à Paris, va voir le Professeur de Gennes qui lui donne un traitement à base de basdène, thyroxine et belladénal. Après quinze jours de traitement, le métabolisme basal est à + 47 %.

Au début de 1953, la malade présente une fatigue générale, des palpitations plus fréquentes et elle doit s'aliter. Elle se plaint alors de douleurs articulaires au niveau de l'épaule droite avec limitation progressive des mouvements d'élévation et d'abduction du bras. Elle prend de l'aspirine.

Elle reçoit 90 unités d'insuline par jour en trois fois, la glycosurie est très variable.

En mars 1953, elle va revoir le Professeur de Gennes qui pense qu'une épreuve de fixation à l'iode radioactif serait utile. Puis le Professeur Mauriac conseille à la malade de se faire hospitaliser pour faire des examens complémentaires avant de décider de la thérapeutique.

On ne retrouve ni diabète, ni Basedow dans les antécédents héréditaires et collatéraux de cette malade.

. . . . . .

A l'examen, il s'agit d'une femme de 1 m. 75, pesant 66 kilos. Elle présente une certaine bouffissure du visage avec éclat du regard, mais sans exophtalmie nette. Il existe un tremblement des extrémités.

Le goitre est diffus, plus développé à gauche qu'à droite, de consistance homogène, pulsatile et siège d'un souffle systolique.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire révèle : un pouls régulier à 102, un éréthisme cardiaque, une tension artérielle de 15-8. La malade présente des troubles vaso-moteurs, elle rougit très facilement. Les chevilles sont infiltrées, mais cet œdème ne prend pas le godet.

On trouve par ailleurs un foie débordant d'un travers de doigt les fausses-côtes et légèrement douloureux et des réflexes diminués aux membres inférieurs. L'examen des articulations montre une épaule droite bloquée avec amyotrophie des muscles scapulaires et, au niveau de l'épaule gauche, une légère limitation des mouvements d'élévation et d'abduction.

La diurèse est de 1 l. 600.

. . . . . .

On a pratiqué des examens complémentaires.

Analyses d'urines :

Glucose,21,50 gr. ; albumine, 0,08 gr. ; acétone, + +.
Analyse cytobactériologique normale.

Dosages sanguins :

Glucose : 1,44 gr.
Urée : 0,35 gr.
Cholestérol : 1,55 gr.
Lipides : 5,60 gr.
Réserve alcaline : 44,70 volumes %.
Protides : PT = 75, S = 41, S/G = 1,20.

Chlorémie : VP = 60 %, VG = 40 %.
CLT : 2,80, CLP : 3,33, CLG : 2.
Bilirubine : directe, faibles traces.
indirecte, traces.
Tests hépatiques : thymol test DO = 3.
test de Kunkel : DO = 20.
test de Gros : 2 cc.
Prothrombine : 100 %.
Réactions sérologiques négatives.
Métabolisme basal : + 50,5 %.
E.C.G. : tachycardie sinusale.
Fond d'œil : présence d'une rétinopathie diabétique au début.

Radiographies :

Poumons, cœur : image thoracique normale.
Crâne : selle turcique normale.
Articulation épaule droite : RAS.

. . . . . .

Le traitement fut le suivant : repos au lit, régime contenant 150 gr. d'hydrate de carbone, 90 unités d'insuline en trois fois, gardénal, 0,10 grammes.

Les palpitations persistent, la tachycardie oscille entre 100 et 130. La diurèse est aux environs de 2 l. 500, la glycosurie est importante et très irrégulière (45 à 104 gr.) avec, souvent, présence d'acétone.

Le 17 mai, on commence un traitement à base de cycladiène (0,25 gr. pendant quatre jours, puis 0,30 gr.) et de frénantol (doses progressives, puis 1,50 gr.). On augmente la dose de gardénal (0,20 gr.).

Au bout d'une quinzaine de jours, la malade est plus calme, mais son pouls est toujours rapide (100, 110). Le goitre a diminué de volume. La glycosurie s'est abaissée (25 à 30 gr.). Le 24 mai, on passe à 85 unités d'insuline (5 unités de moins le soir).

Le 27 mai, la malade est de nouveau nerveuse, agitée. Le goitre a augmenté de volume. On envisage la possibilité d'un traitement chirurgical (redouté par la malade) ou radiothérapique, mais avant, on laisse la malade au repos complet pendant un mois et isolée (ni visites, ni lettres).

Le 28 mai, un nouveau métabolisme basal est à 43,8 %.

Le 1er juin, la glycosurie a augmenté (50 à 60 gr.), on remonte à 90 unités d'insuline. Les douleurs réapparaissent au niveau de l'épaule droite et l'on fait des séances d'air chaud.

Le 5 juin, la malade est plus calme, n'a plus de palpitations, son pouls est moins rapide (90), la glycosurie oscille entre 15 et 30 gr. On commence un traitement par le diobène (6 comprimés à 0,25 gr.), on ne donne plus que 0,25 gr. de cycladiène au lieu de 0,30 gr. et on arrête bientôt le frénantol (10 juin).

Le 18 juin, on décide de faire de la radiothérapie pour essayer de fixer le mieux obtenu. Les séances de radiothérapie thyroïdienne sont pratiquées tous les deux jours dans le service du Docteur Wangermez (deux champs thyroïdiens, droit et gauche, 100 r sur chacun à chaque séance).

Le 23 juin, on note que depuis le début des séances de radiothérapie, la malade a quelques céphalées et une rougeur du visage après les séances. Il existe une légère augmentation de volume du goitre qui est devenu plus dur. La malade a eu, à plusieurs reprises, de petits signes d'hypoglycémie. On ne fait plus que 80, puis 70 unités d'insuline (25 unités le matin, 20 à midi, 25 le soir).

Le 8 juillet, on arrête les séances de radiothérapie (2.000 r au total). La malade est beaucoup plus calme, son pouls est à 90. Un nouveau métabolisme basal est à + 24 %. La diurèse ne dépasse pas deux litres, la glycosurie est entre 10 et 20 gr., il n'y a pas d'acétone ou de simples traces.

Le 11 juillet, elle quitte le service : elle doit rester au repos complet pendant trois semaines, puis reprendre progressivement son activité. Elle reste au même régime avec 70 unités d'insuline en trois fois. Elle doit prendre du frénantol (4 comprimés à 0, 25 gr.), du cycladiène (4 comprimés à 0,05 gr.) et du gardénal (0,20 gr.). On envisage une cure à Dax pour sa périarthrite scapulo-humérale.

. . . . . .

Le Professeur Mauriac a bien voulu nous donner des nouvelles de sa malade : elle s'est sentie très bien jusqu'à la fin de 1953. Mais, à partir du 15 janvier 1954, sont apparues de la fatigue, des quintes de toux, une légère exophtalmie et de l'insomnie ; la glycosurie oscille entre 50 et 70 grammes.

Le 1er mars, le Docteur Guichard commence une nouvelle cure de rayons X. La malade prend de nouveau du frénantol et du cycladiène. Après quelques séances de rayons, elle présente des accidents d'hypoglycémie. On abaisse la dose d'insuline de 80 à 60 unités ; la glycosurie se maintient entre 5 et 10 gr. La malade se sent beaucoup mieux, mais reste encore bouffie, les palpitations persistent.

Observation II

(que le Professeur Broustet a bien voulu nous communiquer).

M. C., âgé de 46 ans, est allé le consulter pour la première fois en octobre 1935.

L'interrogatoire révèle alors que, pendant la guerre de 1914-1918, un goitre exophtalmique est apparu progressivement chez ce malade.

En 1928, il se plaint de troubles gastro-intestinaux (embarras gastrique, diarrhée) et de quelques battements de cœur. On lui fait alors des séances de radiothérapie thyroïdienne qui entraînent une amélioration de son état.

Puis, peu à peu, le malade devient très nerveux, il a l'impression d'irrégularités cardiaques et présente un léger tremblement. Il prend de temps en temps du bromhydrate de quinine et de la génésérine.

Lors de ce premier examen, le malade a un Basedow des plus caractérisés, son regard est tragique, l'exophtalmie est importante. Le pouls est régulier à 110-120, le cœur est vibrant, la tension artérielle est à 18-8. On ne trouve rien d'autre à l'examen objectif, les réflexes rotuliens sont faibles, mais existent.

Le métabolisme basal est alors de + 32,6 %. On lui fait prendre de l'iode.

Sous l'influence de ce traitement, le malade va mieux, il est plus calme et n'a plus de palpitations. Il prend de la diiodotyrosine, puis de nouveau de l'iode.

Mais au bout de quelques mois, il se sent fatigué, maigrit de 4 kilos, les troubles gastriques réapparaissent. Il présente des crises d'irrégularité cardiaque, d'abord au cours d'une grippe, puis coïncidant avec l'arrêt de l'iode.

En janvier 1937, on décide de l'opérer. Le métabolisme basal est alors de + 38,7 %. Une analyse d'urines est pratiquée et on découvre

une glycosurie de 31,08 gr., il n'y a pas d'acétone. La glycémie est de 1,12 gr. Sous l'influence du régime, la glycosurie s'abaisse à 6 gr. en quelques jours. Le 30 janvier, le Docteur Lefèvre fait une hémithyroïdectomie droite sous anesthésie locale. Le malade prend ensuite du lugol pendant douze jours.

A la suite de l'intervention, la glycosurie augmente, l'acétone apparaît dans les urines et l'on doit faire de l'insuline : 20 unités le premier jour, 30 unités le deuxième. Le troisième jour, la glycosurie est de 64 gr. et l'on injecte 60 unités d'insuline. Puis, peu à peu, la glycosurie s'abaisse, l'acétone disparaît, on diminue la dose d'insuline et on l'arrête le sixième jour. Le dix-septième jour, il n'y a plus de sucre dans les urines.

Le malade rentre chez lui et revient à la clinique le 8 mars pour le deuxième temps opératoire : hémithyroïdectomie gauche. La glycosurie réapparaît le lendemain de l'intervention (11 gr.), s'élève à 25 gr. le deuxième jour pour disparaître le cinquième jour.

Le malade quitte la clinique au bout de douze jours et continue à prendre du lugol. Il fait une nouvelle poussée de glycosurie (100 gr.) au moment où on arrête le traitement iodé, puis, avec un régime sans sucre ni pain, le glucose ne réapparaît pas dans des analyses d'urines répétées. Il est en bon état général, a repris du poids, n'a plus de troubles gastriques ni de palpitations, est beaucoup plus calme. Mais il présente une impression de fuite du temps, de lenteur de l'idéation, du mouvement et de la parole.

En décembre 1938, le malade va oujours bien, on trouve une glycosurie de 5 gr., le régime étant maintenu.

En mai 1943, le malade va revoir le Professeur Broustet. Le métabolisme basal est de — 5 %, le pouls est à 68. Mais on note de l'incoordination, des paresthésies au niveau des membres inférieurs ; les réflexes sont abolis et la sensibilité profonde est diminuée.

En avril 1953, le malade est en bon état. Toute trace d'hyperthyroïdie a disparu, il n'y a pas de tachycardie, pas d'exophtalmie. Le diabète, par contre, persiste : glycosurie modérée, oscillant de 10 à 50 gr. par jour ; mais le régime est irrégulièrement suivi et on a l'impression qu'un régime vigoureux viendrait à bout de ce diabète. Il existe quelques signes polynévritiques (douleurs de jambe, aréflexie), conséquence probable du diabète.

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA LITTÉRATURE (depuis 1940)

ANDERSSON (*Nordisk medicin Stockholm,* 1950, 43, 917).

Une femme, âgée de 55 ans, présentant depuis quelque temps, des symptômes d'hyperthyroïdie et de diabète non diagnostiqués, fait, à l'occasion d'une infection, une crise thyréotoxique simulant un coma diabétique. On entreprend un traitement par sérum intra-veineux et insuline, puis iode intra-veineux, mais la malade meurt au bout de douze heures.

BALFOUR et SPRAGUE (*Am. J. Med.,* 1949, 7, 596).

Première observation. — Il s'agit d'un homme de 34 ans, diabétique depuis sept ans. Au début, le diabète demandait une dose journalière de 60 unités d'insuline, mais depuis deux ans, il est devenu difficile à régler et instable, tandis que sont apparus des signes d'hyperthyroïdie

Lors de son hospitalisation, il a une glycosurie importante malgré 115 unités d'insuline, le métabolisme basal est de + 18 %. Sous l'influence d'un traitement au lugol, le besoin d'insuline s'abaisse à 60 unités. Puis on fait une thyroïdectomie subtotale. Les trois jours suivants, le besoin d'insuline augmente progressivement et le quatrième jour, on doit donner 150 unités, puis on diminue peu à peu la dose. Trois semaines après l'opération, le malade ne reçoit plus que 35 unités d'insuline, dose la plus faible qu'il ait jamais eue.

Deuxième observation. — C'est une femme de 48 ans, diabétique depuis trois ans. Au début, le diabète nécessitait 40 unités d'insuline, puis pendant deux ans, on l'avait arrêtée. Elle vient consulter pour l'apparition de signes fonctionnels d'hyperthyroïdie et pour une recrudescence des signes de diabète. On doit lui donner 45 unités d'insuline, son métabolisme basal est de + 26 %.

Sous l'influence du lugol, l'hyperthyroïdie s'améliore, mais le besoin d'insuline augmente (70 unités).

La thyroïdectomie est pratiquée. Le diabète devient plus difficile à contrôler, nécessitant 115 unités d'insuline le neuvième jour, puis il devient moins sévère et un mois après, 10 unités d'insuline suffisent.

Troisième observation. — Chez un homme de 52 ans, hyperthyroïdien depuis quelque temps, apparaît un diabète bien réglé avec 6 unités d'insuline protamine-zinc et 18 unités d'insuline ordinaire. Le métabolisme basal est de + 20 %.

Un traitement au lugol n'amène pas de modifications des doses d'insuline. Un mois après, on fait une thyroïdectomie : on constate une aggravation du diabète les jours suivants et le quatrième jour, on doit injecter 140 unités d'insuline, puis on peut rapidement diminuer les doses.

Mais trois semaines plus tard, le métabolisme basal est de — 21 % sans signes cliniques de myxœdème. Deux mois après, le malade recevant 6 unités d'insuline protamine-zinc et 4 unités d'insuline ordinaire, on observe des accidents hypoglycémiques et on arrête l'insuline. Quelques semaines plus tard, les signes de myxœdème apparaissent, le métabolisme basal est toujours à — 21 %, il n'y a pas de sucre dans les urines. On institue un traitement à base d'extraits thyroïdiens. Le malade est revu trois ans plus tard : le diabète est bien réglé avec 12 à 18 unités du mélange d'insuline, on continue les extraits thyroïdiens, le métabolisme basal est de + 1 %.

BEIDLEMAN (*J. Am. Med. Ass.* 1950, 144, 925).

Chez cette malade,le diabète a été découvert à l'âge de 49 ans. Elle se met au régime et reçoit 30 à 50 unités d'insuline par jour. Sa glycémie à jeun est toujours élevée.

A 52 ans, apparaissent des signes d'hyperthyroïdie avec un métabolisme basal à + 70 %. Le traitement est le suivant : repos au lit, phénobarbital, propylthiouracil à doses progressives, 20 unités d'insuline protamine-zinc. Le métabolisme basal s'abaisse entre + 6 et + 12 %, la glycémie à jeun est satisfaisante avec une légère augmentation des doses d'insuline (32 unités). La malade refuse la thyroïdectomie, on arrête alors le propylthiouracil pendant douze jours (le métabolisme basal remonte à + 33 %, la glycémie à jeun s'élève de nouveau) et on lui donne de l'iode radio-actif per os (8,9 millieuries). On constate alors une accentuation des signes de thyréotoxicose et une élévation du métabolisme basal, le diabète devient plus difficile à contrôler (glycémie à jeun élevée et glycosurie persistante avec 50 unités d'insuline protamine-zinc).

Au bout de vingt-quatre jours, la malade a une pneumonie. Un mois après le traitement à l'iode radio-actif, la glande thyroïde a retrouvé un volume normal, le métabolisme basal est de + 23 %, la glycémie à jeun est satisfaisante avec 46 unités d'insuline protamine-zinc.

La malade est revue onze mois plus tard : le métabolisme basal varie de + 8 à + 19 %, le diabète est bien équilibré avec 40 unités d'insuline protamine-zinc.

BRULL (*Rev. méd. de Liège*, 1950, 5, 229).

Première observation. — Elle rapporte l'histoire d'une femme qui a subi à 51 ans, une thyroïdectomie pour goitre nodulaire basedowifié (métabolisme basal : + 36 %).

A 60 ans, apparaît un diabète léger avec glycémie à jeun de 1,67 gr. Le métabolisme basal est de + 3 %. Mais depuis la thyroïdectomie, la malade a engraissé de 23 kilos.

Deuxième observation. — Il s'agit d'une femme de 23 ans atteinte d'un Basedow sévère, n'ayant jamais eu de sucre dans ses urines. On décide de la traiter par la radiothérapie thyroïdienne :

La première série d'irradiations n'entraîne pas de modification apparente de son état.

On fait une deuxième série un an plus tard : les signes subjectifs s'améliorent, le métabolisme basal passe de + 40 % à + 7 %. Mais quinze jours plus tard, apparaissent une soif intense, de la polyphagie, de la polyurie, la malade a maigri de 4 kilos. On trouve une glycosurie de 60 grammes, la réaction de Gerhardt est fortement positive. Avec le régime (100 gr. d'hydrates de carbone) et l'insuline (trois fois 30 unités), l'état s'améliore et on peut diminuer progressivement l'insuline que l'on arrête au bout de trois semaines. Il n'y a pas de sucre, ni d'acétone dans les urines, le métabolisme basal est de + 2 %.

Trois mois plus tard, la tachycardie réapparaît, le métabolisme basal s'élève à + 12 %, mais il n' y a pas de glycosurie. On fait une troisième série d'irradiations qui amène une glycosurie passagère ne dépassant pas 4 grammes.

L'année suivante, la malade présente des signes évidents de myxœdème. Elle est traitée pendant dix ans avec 5 centigrammes d'extrait thyroïdien par jour, elle n'a pas de sucre dans ses urines.

Mais, dix ans plus tard, le diabète réapparaît, la glycocémie à jeun est de 2,93 gr. Un traitement associant insuline et extraits thyroïdiens donne de bons résultats.

GILLILAND (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1950, 43, 360).

Une femme, diabétique depuis l'âge de 41 ans, présente des signes de Basedow à 52 ans.

Sous l'influence du régime diabétique et de 36 unités d'insuline, on obtient une stabilisation. Mais un an plus ard, les signes d'hyperthyroïdie s'aggravent, le métabolisme basal est de + 64 % et l'acidose apparaît. On lui donne alors du méthylthiouracil associé à de la thyroxine pendant cinq mois, la malade reprend du poids, la thyroïde revient à l'état normal, on peut augmenter la ration d'hydrates de carbone et diminuer la dose d'insuline (24 unités d'insuline protamine-zinc), on constate une amélioration du test de tolérance au glucose.

HERBERT et TREPSAT (*Mem. Acad. Chirurgie,* 1944, 295).

Rapportent l'observation d'une femme de 40 ans atteinte d'un Basedow typique avec métabolisme basal à + 35 %, mais pas de glycosurie.

On pratique une thyroïdectomie subtotale. Les suites opératoires immédiates sont normales, cependant, le septième jour, la malade se plaint d'une soif vive sans que l'analyse d'urines montre la présence de sucre.

Un mois plus tard, devant la recrudescence de la soif, des brûlures d'estomac et une odeur acétonique de l'haleine, on demande une nouvelle analyse d'urines qui montre 62 gr. de sucre et 0,40 gr. d'acétone. La glycémie est de 3,27 gr. L'évolution se fait vers le coma diabétique en quatre jours. De fortes doses d'insuline amènent la disparition de la glycosurie et une chute de la glycémie (0,77 gr.). On donne en outre 0,30 gr. d'extrait thyroïdien par jour, ce qui a une influence favorable. On peut arrêer l'insuline sans que le sucre réapparaisse dans les urines.

Six mois après, au cours d'une grippe, la malade a une nouvelle menace de coma diabétique avec glycémie à 4,83 gr., mais le traitement insulinique amène le retour de la glycémie à 1,50 grammes.

Labbé (observation citée par Quémeneur : thèse Paris 1940).

Il s'agit d'une femme chez laquelle apparaissent à l'âge de 50 ans des signes de Basedow et de diabète. Elle est vue, deux ans après, avec un métabolisme basal de + 30 %, une glycosurie de 78 gr., des réactions de Legal et de Gerhardt fortement positives. On la met au régime, on lui injecte 40 unités d'insuline par jour et on lui fait prendre du lugol (40 gouttes par jour pendant dix jours). Le métabolisme basal s'abaisse à + 13 %, l'acidose disparaît et la dose d'insuline nécessaire n'est plus que de 20 unités.

Mc Donouch, Haines et Kepler (observation citée par Balfour et Sprague : *Am. J. Med.* 1949, 7, 596).

Chez un homme de 43 ans, ayant déjà subi une thyroïdectomie pour goitre exophtalmique quatre ans auparavant, sont réapparus depuis six mois des signes d'hyperthyroïdie accompagnés d'un diabète pour lequel il suit un régime.

Au moment de son hospitalisation, le métabolisme basal est à + 23 %, la glycosurie est importante malgré l'injection de 160 unités d'insuline. Le traitement à base de lugol amène une baisse du métabolisme basal à + 7 % et une diminution des doses d'insuline (60 unités). Puis, on pratique une nouvelle thyroïdectomie : les jours suivants on baisse encore les doses d'insuline, le onzième jour, il suffit d'injecter 10 unités d'insuline protamine-zinc et un mois après, on peut arrêter complètement l'insuline sans que la glycosurie réapparaisse.

Troen, Taymor et Goldberg (*New England J. Med.*, 1951, 244, 394).

Publient un cas de crise thyroïdienne associée à un coma diabétique. Il s'agit d'une femme dans les antécédents de laquelle on peut noter la découverte d'un goitre à l'âge de 20 ans après sa première grossesse et l'existence d'un diabète chez sa mère et probablement chez plusieurs parents.

A l'âge de 49 ans, apparaissent des signes de Basedow, le métabolisme basal est à + 67 %. On entreprend un traitement au propylthiouracil. Il se produit d'abord une amélioration générale, puis cinq semaines plus tard, apparaissent une soif vive, des vomissements, une polyurie et une perte de poids, l'évolution se fait en cinq jours vers

un coma diabétique. On réhydrate la malade, on lui fait 350 unités d'insuline, mais la température s'élève, l'agitation augmente, il apparaît une tachyarythmie. On fait alors de l'iode par voie intra-veineuse. Peu à peu, l'état s'améliore, on diminue progressivement l'insuline, on remplace l'iode intra-veineux par la solution de lugol et on redonne du propylthiouracil.

WELTI (observation citée par HERBERT et TREPSAT : *Mem. Acad. Chirurgie,* 1944, 295).

Une femme de 48 ans présente une hyperthyroïdie grave, mais pas de glycosurie. Après l'échec de la radiothérapie, on fait une résection partielle de l'isthme. Dans les suites opératoires, la température s'élève à 40°, la malade est très agitée et délire, puis se produit un sphacèle de la plaie opératoire. Le septième jour, on note une polydipsie et une polyurie, mais on pense à une origine hypophysaire. Le neuvième jour, la malade est somnolente, elle a une odeur acétonique de l'haleine, une respiration de Kussmaul et une double parotidite. La glycosurie est de 12 gr., la glycémie de 4,72 gr. Malgré des doses massives d'insuline, l'évolution se fait vers la mort.

WISSMER (*Schweiz. Med. Wschr.,* 1949, 79, 98).

Rapporte l'observation d'une malade qui avait un goitre depuis l'enfance. A 66 ans, on constate une augmentation de volume du goitre avec apparition de signes basedowiens et on découvre un diabète. Le métabolisme basal est de + 36 %, le diabète est instable et résiste au traitement : avec un régime contenant 120 gr. d'hydrates de carbone et une dose d'insuline augmentée progressivement (25, puis 40 unités), la glycosurie moyenne est de 30 gr., la glycémie moyenne de 2,50 gr.

On commence alors, une cure de « Thiamidil » : sous cette influence, la malade reprend du poids, les signes fonctionnels s'améliorent, le métabolisme basal est de + 13 %, on obtient un équilibre correct du diabète (glycosurie de 1 à 2 gr., glycémie moyenne de 1,10 gr.).

Chapitre premier

Notions de fréquence.

L'association de l'hyperthyroïdie et du diabète sucré est-elle fréquente ? Ceci a été l'objet de nombreuses statistiques.

La fréquence du diabète chez les hyperthyroïdiens est de 2,1 % pour John, de 3,15 % pour Joslin, de 3,4 % pour Gilbert-Dreyfus et Azerad, de 2,43 % pour Foster et Lowrie, de 1,1 % puis de 3,2 % dans deux séries de malades pour Regan et Wilder, de 0,63 % seulement pour Welti (statistique faite pendant la période de guerre de 1940 à 1944), de 3,3 % pour Wissmer, de 1,6 % pour Brull, de 2 % pour Boulin. Le diabète est donc plus fréquent chez les hyperthyroïdiens que dans l'ensemble de la population où l'on ne le retrouverait que dans 1 % des cas pour John et Wissmer.

Certains auteurs ont voulu aller plus loin et ils ont recherché si le diabète était plus fréquent dans l'hyperthyroïdie primaire (ou maladie de Basedow proprement dite) ou dans l'hyperthyroïdie secondaire survenant sur un goitre adénomateux. Le diabète se rencontrerait plus souvent dans l'adénome toxique (4,3 % des cas pour Joslin, 5,6 % pour Regan et Wilder (4,3 % pour Wissmer) que dans le goitre exophtalmique (2,5 % des cas pour Joslin, 1,7 % pour Regan et Wilder, 2,5 % pour Wissmer). Ceci serait dû au fait que dans le goitre basedowifié la moyenne d'âge est plus élevée et que, d'autre part, l'hyperthyroïdie s'y développe de façon insidieuse avec davantage d'occasions de précipiter le diabète.

Une autre série de statistiques a recherché la fréquence de l'hyperthyroïdie chez les diabétiques : elle est de 1,52 % pour Joslin (goitre exophtalmique : 0,87 %, adénome toxique : 0,56 %), de 2,41 % pour Foster et Lowrie, de 1,68 % pour Wissmer.

Cette association se rencontre beaucoup plus souvent chez la femme que chez l'homme (80 % des cas pour FOSTER et LOWRIE, 75 % des cas pour WISSMER), ce qui est certainement dû à la fréquence habituelle de l'hyperthyroïdie chez la femme, car WELTI a trouvé une proportion plus grande de diabètes chez l'homme basedowien.

TROUBLES DE LA GLYCORÉGULATION CHEZ LES HYPERTHYROIDIENS ET ÉPREUVES PERMETTANT DE LES METTRE EN ÉVIDENCE.

Les troubles de la glycorégulation sont très fréquents dans les hyperthyroïdies. Ils sont le plus souvent latents ; certaines épreuves les mettront en évidence.

Dans un certain nombre de cas, il existe une glycosurie spontanée, permanente ou intermittente, ne dépassant jamais 10 à 20 grammes par vingt-quatre heures, obéissant mal au régime. La fréquence de cette glycosurie est de 36,6 % pour JOSLIN, de 39 % pour WISSMER dans l'hyperthyroïdie primaire et seulement de 27,7 % pour JOSLIN, de 28 % pour WISSMER dans l'hyperthyroïdie secondaire.

La glycosurie à jeun des hyperthyroïdiens est normale ou subnormale, pour AZERAD elle est comprise entre 0,80 et 0,95 gr. par litre de sang total.

Mais la glycosurie et l'hyperglycémie peuvent apparaître après un repas, surtout un repas riche en hydrates de carbone. Différentes épreuves sont employées dans ce but :

— Le repas-test au glucose de GEYLIN entraîne une hyperglycémie post-prandiale dans 90 % des cas.

— L'épreuve d'hyperglycémie provoquée de LABBÉ et NEPVEU donne les résultats suivants : flèche d'hyperglycémie comprise entre 0,80 gr. et 1,33 gr., durée de la réaction : deux heures quinze à trois heures quinze, aire du triangle hyperglycémique : 1,75 en moyenne.

— Wilder et Sansum font une instillation intra-veineuse lente de glucose au rythme de 0,85 gr. par kilo de poids corporel et par heure. L'hyperthyroïdien élimine une partie du glucose dès qu'on atteint le taux de 0,50 à 0,65 gr. par kilo et par heure.

— Althausen emploie de préférence le test de tolérance au galactose.

D'autres épreuves seraient modifiées chez les hyperthyroïdiens :

— L'hyperglycémie adrénalinique serait plus considérable et plus persistante que normalement.

— L'hypoglycémie insulinique donnerait une courbe spéciale « en vallon encaissé » (Labbé, Dreyfus, Uhry et Jaeger).

Ces différents troubles de la glycorégulation constituent un « paradiabète ». Leur intensité n'est nullement proportionnelle au degré de l'hyperthyroïdie, mais avec la guérison de l'hyperthyroïdie, la glycosurie disparaît généralement tandis que les épreuves de tolérance redeviennent normales.

Critères d'un diabète vrai.

Pour porter le diagnostic de diabète vrai, il faut exiger certains critères :

La glycosurie doit être supérieure à 15 gr. pour Azerad, à 20 gr. pour Welti et Boulin. Cette glycosurie doit obéir au régime, c'est-à-dire diminuer ou disparaître avec la restriction des hydrates de carbone, augmenter au contraire avec un régime riches en glucides.

La glycémie à jeun peut être normale pour Azerad, mais pour Welti, elle doit être supérieure à 1,40 gr., pour Wissmer égale ou supérieure à 1,50 gr., pour Wilder et Joslin, Foster et Lowrie, égale ou supérieure à 1,60 gr.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée de Labbé et Nepveu montre une flèche hyperglycémique très élevée et souvent retardée (le maximum d'hyperglycémie se situant vers la 60e minute),

une durée de réaction supérieure à trois heures, une aire glycémique supérieure à deux.

Wilder et Joslin donnent un repas-test et dosent la glycémie deux heures et demie après, elle doit être égale ou supérieure à 2 grammes.

Rabinowitch et Marsh, Althausen insistent sur la valeur d'une glycémie à jeun élevée pour le diagnostic de diabète vrai. « La présence de glycosurie, d'hyperglycémie post-prandiale ou de courbes élevées de tolérance au dextrose chez les hyperthyroïdiens, n'indique pas la coexistence de diabète et peut être méprisée, à moins qu'il n'y ait aussi une glycémie à jeun élevée » (Althausen). Pour ces auteurs, on confirmera le diagnostic de diabète par d'autres critères : le quotient respiratoire reste bas deux heures après un repas au dextrose, l'administration de sucre ne diminue pas l'acidose, il existe une diminution de la différence artério-veineuse de la glycémie après un repas d'hydrates de carbone.

Chapitre II

ÉTUDE CLINIQUE

Quelle va être l'évolution de l'hyperthyroïdie et du diabète ? En nous basant sur les observations cliniques, nous essaierons de préciser quelle est l'affection qui apparaît la première, puis quel va être leur comportement spontanément ou sous l'influence de la thérapeutique.

Date d'apparition de l'hyperthyroidie et du diabète.

Il est souvent difficile de préciser la date d'apparition de ces deux maladies et de dire quelle est celle qui a commencé, d'autant plus que certains signes peuvent être communs aux deux : polyphagie, perte de poids, asthénie.

C'est en général l'hyperthyroïdie qui se manifeste la première (dans 85 % des cas pour Wilder et Joslin, dans 65 % des cas pour Holst) et le diabète n'apparaît que longtemps plus tard. Là encore, on a voulu séparer les hyperthyroïdies primaires et secondaires : le goitre exophtalmique apparaît avant le diabète dans 80 % des cas pour Wissmer, dans 82 % des cas pour Boulin, tandis que le goitre basedowifié ne se manifeste le premier que plus rarement : dans 55 % des cas pour Wissmer, dans 62 % des cas pour Boulin.

Quelquefois, chez les hyperthyroïdiens, le diabète n'est diagnostiqué qu'après un traitement médical, radiothérapique ou chirurgical, nous y reviendrons plus loin. D'autres fois, il n'apparaît qu'au moment de la récidive d'un goitre exophtalmique comme dans l'observation de Mc Donough, Haines et Kepler.

Les deux affections peuvent être reconnues en même temps comme dans l'observation de Labbé. Après cinquante ans, le diabète apparaîtrait souvent au moment où l'adénome se basedowifie : chez la malade de Wissmer porteuse d'un goitre depuis l'enfance, le diabète apparaît en même temps que les signes d'hyperthyroïdie à l'âge de 66 ans.

Le diabète est quelquefois antérieur à l'hyperthyroïdie : il il existe depuis deux ans dans notre première observation, depuis trois ans dans l'observation de Beidleman, depuis trois et cinq ans dans les deux premières observations de Balfour et Sprague, depuis onze ans dans celle de Gilliland. Pour Foster et Lowrie, ce serait même le diagnostic de diabète qui serait habituellement fait le premier.

Caractères de l'hyperthyroidie et du diabète. Leur évolution.

Le diabète peut revêtir tous les aspects du plus bénin au plus grave : il peut être modéré, sans dénutrition, avec hyperglycémie et glycosurie dépassant de peu les critères, ou bien compliqué de poussées d'acidose passagère, ou encore, grave avec acidose constante et évolution vers le coma.

Mais, chez les hyperthyroïdiens, le diabète est en général plus sévère et de progression plus rapide, difficile à régler (nécessitant de fortes doses d'insuline) et instable (glycosurie irrégulière, accidents d'hypoglycémie). L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une tendance facile à l'acidose, elle augmente le danger d'attaque soudaine, souvent nocturne, de coma diabétique.

L'hyperthyroïdie peut donc aggraver un diabète préexistant, mais elle peut aussi révéler un diabète latent. Dans certains cas, des signes de diabète peuvent apparaître seulement à l'occasion d'une poussée de thyréotoxicose et disparaître avec le retour à la normale de la fonction thyroïdienne.

Il faudra suspecter un syndrome basedowien lorsque un diabétique, surtout un sujet jeune, présentera les symptômes sui-

vants : pouls rapide, troubles vaso-moteurs (intolérance à la chaleur, rougeur, peau moite), nervosité et agitation, asthénie importante et amaigrissement avec un régime adéquat, apparition de signes oculaires. On prêtera surtout attention à ces signes si le diabète devient plus sévère et plus instable. On pourra alors confirmer le diagnostic par une élévation du métabolisme basal, une fixation excessive d'iode radio-actif, une hypocholestérolémie. Mais il faut savoir que le diabète peut être une cause d'erreurs dans l'interprétation du métabolisme basal : le diabète élève en général le métabolisme, mais au contraire dans le diabète avec dénutrition, le métabolisme basal est souvent de 12 à 25 % plus bas que normalement, d'après WISSMER Alors que l'on doit en général exiger une augmentation de 20 % chez un malade à régime convenablement désucré, dans ce dernier cas, une augmentation de 10 % peut être due à une hyperthyroïdie.

L'hyperthyroïdie peut, elle aussi, revêtir tous les degrés et tous les types, mais pour BRÉHANT, le diabète survient surtout dans les hyperthyroïdies assez sévères. Nous avons déjà vu que l'on distinguait les hyperthyroïdies primaires et les goitres basedowifiés, la prédominance de ces derniers n'étant qu'une question d'âge. L'acidose diabétique précipite la crise thyréotoxique.

Il n'y a pas de rapport direct entre la gravité du syndrome basedowien et celle du diabète, mais ces deux syndromes s'influencent mutuellement. Tout d'abord, on constate souvent que l'apparition de l'hyperthyroïdie coïncide avec une aggravation du diabète : dans notre première observation, les premiers signes d'hyperthyroïdie se sont manifestés peu de temps après l'augmentation de la dose d'insuline (30 unités au lieu de 20), puis, tandis que le diabète devenait irrégulier, nécessitant 60, puis 90 unités d'insuline, le syndrome basedowien s'est précisé. On peut aussi le mettre en évidence dans deux des observations de BALFOUR et SPRAGUE : dans la première, le diabète est instable et difficile à régler pendant les deux années précédant l'hyperthyroïdie ; dans la deuxième, peu de temps avant l'apparition

du syndrome basedowien, on assiste à une recrudescence des signes diabétiques après deux ans sans insuline.

Il existe ensuite une concordance nette entre les poussées évolutives des deux affections : chaque aggravation de l'hyperthyroïdie amène une accentuation du diabète et inversement, toute amélioration de l'hyperthyroïdie a un retentissement favorable sur le diabète.

Dans certains cas, les deux affections sont à leur paroxysme et on observe l'association d'une crise thyréotoxique et d'un coma diabétique : deux cas cités par Root, observation de Troen, Taymor et Goldberg. Mais quelquefois, la crise thyréotoxique survenant chez un diabétique simule simplement un coma diabétique (observation de Andersson).

« Avant l'insuline et la chirurgie moderne, l'association de deux maladies aussi dynamiques que le diabète et l'hyperthyroïdisme était une catastrophe, écrit Joslin, car chacune accentuait et précipitait l'évolution de l'autre. » Mais aujourd'hui, les progrès de la thérapeutique permettent de prévenir un tel désastre. Nous allons voir quel est le devenir du diabète sous l'influence du traitement de l'hyperthyroïdie.

Différents traitements de l'hyperthyroidie. Leur action sur le diabète.

Les différentes thérapeutiques dont on peut disposer vis-à-vis de l'hyperthyroïdie ont été essayées chez des basedowiens diabétiques.

1. *Le traitement médical :*

Le traitement médical, associé le plus souvent à une cure de repos, a une heureuse influence sur les troubles de la glycorégulation.

Sous l'influence de la thérapeutique iodée (solution de lugol), Wilder, puis Gilbert-Dreyfus ont observé des régressions importantes du diabète. Azerad signale chez une de ses malades

la disparition de la glycosurie à plusieurs reprises, sans aucune restriction hydrocarbonée, après l'amélioration de l'hyperthyroïdie. La malade de LABBÉ présentait des crises très nettes d'hyperthyroïdie avec accentuation des signes diabétiques et apparition d'acidose ; sous l'influence du traitement iodé, les signes basedowiens s'amendaient, l'acidose disparaissait et on pouvait diminuer la dose d'insuline.

Mais le traitement iodé n'est le plus souvent qu'un traitement préparatoire à l'intervention. Sous son influence, on assiste en général à un abaissement des besoins en insuline : 60 unités au lieu de 115 dans la première observation de BALFOUR et SPRAGUE, 60 unités au lieu de 160 dans celle de MC DONOUGH et ses collaborateurs. Mais quelquefois, malgré ce traitement, on n'a pas d'amélioration ou même le diabète continue d'évoluer (autres observations de BALFOUR et SPRAGUE).

Les antithyroïdiens de synthèse ont à leur actif quelques succès : WISSMER put équilibrer correctement le diabète de sa malade qui était auparavant instable et résistant à l'insuline. Chez la malade de GILLILAND, sous l'influence du méthylthiouracil associé à la thyroxine, le test de tolérance au glucose s'est amélioré, on a pu augmenter la ration d'hydrates de carbone et abaisser la dose d'insuline. TROEN signale que le traitement de la thyréotoxicose par le thiouracil entraîne une amélioration du diabète ; mais, pour REVENO, cette amélioration se produirait dans les adénomes toxiques, mais pas dans les goitres toxiques diffus.

Mais, si le traitement médical n'est pas suffisant, on recourt à la radiothérapie thyroïdienne, à l'iode radio-actif ou à la thyroïdectomie.

2. *La radiothérapie thyroïdienne :*

FALTA cite un cas de guérison du Basedow et du diabète après radiothérapie. Chez notre première malade, nous avons constaté une nette amélioration du diabète après les séances de radiothérapie ; chaque fois, la survenue d'accidents hypoglycé-

miques, amena une baisse des doses d'insuline : lors des premières séances, on passa de 90 à 80, puis à 70 unités ; la deuxième fois, on ne fit plus que 60 unités au lieu de 80, tandis que la glycosurie qui oscillait entre 50 et 70 gr., n'était plus que de 5 à 10 grammes.

3. *L'iode radio-actif :*

Beidleman rapporte un cas traité par l'iode radio-actif. Tout d'abord, les signes de thyréotoxicose s'aggravèrent et le diabète devint plus difficile à contrôler (glycémie à jeun élevée, glycosurie persistante, 50 unités d'insuline au lieu de 32) ; puis, par la suite, alors que l'hyperthyroïdie s'améliorait, on ne put abaisser que très peu la dose d'insuline (46 unités, puis 40). Il se demande si le peu d'influence du traitement à l'iode radio-actif sur les besoins en insuline ne serait pas dû aux effets de la radio-activité sur le foie et le pancréas: le foie, en effet, capte des quantités appréciables de cet élément, le pancréas des fractions insignifiantes. L'iode radio-actif reste-t-il assez longetmps dans ces organes pour influencer d'une façon permanente leurs fonctions antidiabétiques ? Mais il pense que, chez sa malade, les progrès naturels du diabète sucré, mal équilibré pendant certaines périodes, et l'épisode pneumonique peuvent suffire à expliquer le manque d'amélioration.

4. *Le traitement chirurgical :*

C'est à l'intervention chirurgicale que l'on recourt le plus souvent : c'est en général une thyroïdectomie subtotale en un temps, mais certains auteurs ont pratiqué des thyroïdectomies totales, des opérations en deux temps ou de simples ligatures. Pour Joslin, la mortalité qui est de 1 % dans l'hyperthyroïdie simple, serait de 2,4 % chez les hyperthyroïdiens diabétiques. La thyroïdectomie est faite en général après un simple traitement médical préopératoire, mais quelquefois après échec de la radiothérapie (deux cas de Foster et Lowrie). Dans certains cas, on intervient pour un goitre exophtalmique récidivant.

Statistique de Foster et Lowrie :

Foster et Lowrie ont publié en 1938 une statistique portant sur 36 cas d'association d'hyperthyroïdie et de diabète sucré qu'ils avaient observés à « the Henry Ford Hospital » de Détroit entre 1925 et 1938. Ils ont constaté un changement de la tolérance aux hydrates de carbone après la thyroïdectomie. Bien qu'il puisse exister des erreurs d'interprétation (amélioration spontanée sous l'influence du régime et de l'insuline, ou due à une prise de poids), après l'opération, leurs malades étaient en meilleure santé avec un diabète plus stable et moins sujet à l'acidose. La moyenne des glycémies à jeun était beaucoup plus basse et, le régime étant semblable, les besoins en insuline avaient diminué : sur 25 malades qui avaient de l'insuline avant l'intervention, chez 13 on put abaisser la dose et chez 8 on put la supprimer ; mais, par contre, chez 3 d'entre eux, il fallut augmenter la dose et dans deux autres cas, on dut commencer l'insuline. Ils constatèrent aussi une élévation du quotient respiratoire, surtout quand il était bas au départ.

Statistique de Regan et Wilder :

Regan et Wilder ont observé 61 cas de diabète chez des hyperthyroïdiens entre 1935 et 1938 : 19 malades avaient un goitre exophtalmique, 42 avaient un goitre toxique. Dans le premier lot de malades, chez 5 le besoin d'insuline augmenta immédiatement après l'opération, puis s'abaissa au niveau préopératoire ou au-dessous en quatorze jours ; chez 10, le besoin d'insuline diminua beaucoup ; chez 2, l'acidose apparut aussitôt après l'opération. Parmi les 42 malades atteints de goitre basedowifié, 29 furent opérés : chez 12, on dut augmenter la dose d'insuline les cinq premiers jours ; puis, chez tous, sauf 5, on l'abaissa en-dessous du taux préopératoire en deux semaines ; chez 4, l'acidose apparut après l'opération.

Ces mêmes auteurs ont recherché quelle avait été l'évolution lointaine dans 38 cas d'association du Basedow et de diabète observés entre 1923 et 1926. Ceux de ces malades qui avaient

subi une thyroïdectomie allaient aussi bien que des diabétiques simples (durée moyenne de vie : douze à quatorze ans après le début du diabète), par contre l'évolution était plus grave en l'absence de traitement chirurgical.

Statistique de Welti :

Welti a rapporté en 1944 une statistique de 28 cas de thyroïdectomie chez des basedowiens ayant des troubles du métabolisme des hydrates de carbone. Dans 17 cas, il s'agissait de glycosuries peu importantes oscillant entre 5 et 20 gr. avec des glycémies normales ou inférieures à 1,40 gr. ; chez les malades suivis, la glycosurie disparut définitivement après la thyroïdectomie.

Dans 11 cas, les malades présentaient des diabètes graves, 9 seulement furent suivis à longue échéance. Chez 5 d'entre eux, le diabète disparut complètement après l'intervention :

— Dans le premier cas, il s'agissait d'un diabète sévère avec glycémie à 1,98 gr. et glycosurie de 32 gr. Le diabète avait été découvert trois ans après le début de l'hyperthyroïdie et s'était aggravé avec elle, mais on l'avait considéré comme une contre-indication à la thyroïdectomie qui fut faite seulement neuf ans après le début du Basedow. Il s'en suivit une guérison rapide du diabète persistant six ans après.

— Dans le deuxième cas, le diabète fut découvert au cours de l'hyperthyroïdie. La glycémie était de 2,42 gr., la glycosurie de 48 gr. Trois semaines après la thyroïdectomie, la glycémie était de 1,03 gr., la glycosurie avait disparu. La guérison fut contrôlée quatre ans plus tard.

— Dans le troisième cas, il y eut aussi une guérison du diabète après l'opération, mais le malade fut perdu de vue.

— Dans le quatrième cas, la glycémie s'abaisse de 1,60 à 1,19 gr., la glycosurie qui était de 23 gr. disparut. Dans le cinquième, la glycémie passa de 1,96 à 1,09 gr. et le sucre disparut dans les urines. Enfin, dans ces deux derniers cas,

trois mois plus tard, l'épreuve d'hyperglycémie était redevenue normale.

Parmi les quatre autres malades, chez un il y eut une amélioration temporaire : il était diabétique depuis cinq ans avant l'apparition de l'hyperthyroïdie et avait déjà eu plusieurs comas, il devait mourir deux ans après au cours d'un nouveau coma, cependant après la thyroïdectomie on put diminuer l'insuline (35 unités au lieu de 60). Chez un enfant de quatorze ans, on n'obtint aucune amélioration. Chez un autre malade, le diabète, léger au moment de la thyroïdectomie, s'aggrave les années suivantes. Chez le dernier enfin, le diabète rétrocède avec le syndrome basedowien pour réapparaître quelques années plus tard en même temps qu'une récidive de l'hyperthyroïdie.

Welti conclut de cette étude que « le diabète n'est pas une contre-indication à la thyroïdectomie, mais doit être une raison de plus d'intervenir ». Il conseille même de rechercher parmi les diabétiques ceux qui présenteraient éventuellement des accidents d'hyperthyroïdie ; dans ces cas, la guérison du diabète serait quelquefois possible par thyroïdectomie.

Différentes possibilités évolutives du diabète après la thyroidectomie.

Souvent, il se produit une aggravation momentanée du diabète dans les jours qui suivent l'intervention, nécessitant une augmentation passagère des doses d'insuline (trois observations de Balfour et Sprague, dix-sept cas de Regan et Wilder) ou même la mise en train du traitement insulinique, c'est ce qui s'est passé dans notre deuxième observation. Dans certains cas, l'acidose apparaît (six cas de Regan et Wilder) Enfin, l'évolution peut se faire vers le coma (observation de Herbert et Trepsat) et la mort (observation de Welti, un cas de Scriver). Il est possible que cette poussée de diabète soit déclenchée par le choc opératoire lui-même ou que la sur-

venue d'une crise thyroïdienne post-opératoire augmente les perturbations du métabolisme glucidique. Cette aggravation transitoire s'est d'ailleurs aussi produit après traitement à l'iode radio-actif chez la malade de BEIDLEMAN.

Mais quelle va être l'évolution tardive ? Dans quelques cas, le diabète disparaît totalement et définitivement (observation de Mc DONOUGH, cinq cas cités par WELTI, un par RHODENBURG, deux par O'DAY, un par JOHN). Pour HERBERT et TREPSAT, on obtient généralement la disparition de la glycosurie et dans 55 % des cas, la guérison des vrais diabètes. A tel point, que certains auteurs (WILDER, FOSTER et PEMBERTON) ont pu se demander si cette méthode de cure « radicale » ne serait pas applicable au diabète non compliqué d'hyperthyroïdie. Mais, par contre, FOSTER et LOWRIE pensent que, dans les cas où la tolérance aux hydrates de carbone redevient tout à fait normale après la thyroïdectomie, le diagnostic de diabète était probablement erroné.

Le plus souvent, il se produit une amélioration importante et durable, traduite par une diminution de la glycémie à jeun et la possibilité d'abaisser les doses d'insuline (trois observations de BALFOUR et SPRAGUE, douze malades de FOSTER et LOWRIE, presque tous les malades de REGAN et WILDERJ. BUCHANAN, CRILE, INTRONA, MALAMUD et HUSSEM, GABRIELLI, FITZ, JOSLIN et LAHEY signalent que la thyroïdectomie entraîne une amélioration parallèle des signes d'hyperthyroïdie et de diabète.

Quelquefois, il n'y a que peu d'amélioration ou simplement une atténuation temporaire des troubles glycorégulateurs avec rechute rapide. Dans certains cas, le diabète ne réapparaît que longtemps après, lors d'une récidive de l'hyperthyroïdie (un cas de WELTI). Enfin, la rechute est parfois en rapport avec le traitement d'un myxœdème post-opératoire par les extraits thyroïdiens (troisième observation de BALFOUR et SPRAGUE).

Dans certains cas, on n'observe aucun changement : dans notre deuxième observation, la thyroïdectomie ne paraît pas

avoir eu d'action sur le diabète ; en effet, après l'aggravation passagère qui a suivi les deux interventions, la glycosurie a disparu sous l'influence du régime, de même qu'elle s'était abaissée dans les jours précédant la première hémithyroïdectomie.

Mais, dans d'autres cas, le diabète s'aggrave et l'on doit augmenter les doses d'insuline (trois cas de FOSTER et LOWRIE, un cas de WELTI) ou même instituer un traitement insulinique (deux cas de FOSTER et LOWRIE). HILLS, SHARPE et GRAY ont même noté une augmentation permanente des besoins en insuline. De cette aggravation du diabète, nous pourrons rapprocher les cas où le diabète apparaît après la thyroïdectomie.

Nous avons vu que, pour REGAN et WILDER, l'avenir de ces malades après la thyroïdectomie est sensiblement le même que pour les simples diabétiques.

. . . . . .

Les différents traitements de l'hyperthyroïdie ont donc, le plus souvent, un effet favorable sur les troubles glycorégulateurs : la guérison de l'hyperthyroïdie entraîne la guérison du paradiabète thyroïdien et rend le diabète moins sévère et plus facile à équilibrer.

CAS DE DIABÈTE APPARUS APRÈS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROIDIE.

A côté des cas où le traitement antithyroïdien n'amène pas d'amélioration ou entraîne même une aggravation, dans d'autres cas, le diabète peut apparaître après le traitement de l'hyperthyroïdie :

Dans l'observation rapportée par TROEN et ses collaborateurs, le diabète apparaît après cinq semaines de traitement par le propylthiouracil. Il s'agit d'un diabète grave évoluant vers le coma.

On a publié plusieurs observations de diabète apparu après la thyroïdectomie : chez la malade d'HERBERT et TREPSAT, le

diabète apparaît un mois après la thyroïdectomie et évolue vers le coma, puis régresse sous l'influence du traitement. La malade de Welti présente des signes de diabète sept jours après l'intervention et meurt dans le coma le dixième jour. Dans la première observation de Brull, le diabète ne se manifeste que neuf ans plus tard alors que la malade a engraissé de 27 kilos. Rathery rapporte aussi un cas de diabète apparu après thyroïdectomie.

Dans la deuxième observation de Brull, les troubles glycorégulateurs sont apparus après la radiothérapie thyroïdienne : un diabète transitoire se manifeste quinze jours après la deuxième série d'irradiations pour disparaître au bout de trois semaines sous l'influence du régime et de l'insuline ; une glycosurie passagère apparaît après la troisième série, puis se développe un myxœdème et un diabète permanent apparaît après dix ans de traitement par les extraits thyroïdiens.

On peut rapprocher les cas où le diabète est apparu peu de temps après le traitement pour disparaître ensuite, de ceux où la thérapeutique a entraîné une aggravation transitoire d'un diabète existant déjà. On peut invoquer, comme dans ces cas, le rôle du traumatisme opératoire ou une crise thyréotoxique survenant chez des sujets prédisposés au diabète (Herbert et Trepsat). Pour Brull, les troubles glycorégulateurs, sans être l'expression directe d'une hyperthyroïdie, peuvent être la résultante des modifications se produisant dans l'ensemble des mécanismes régulateurs lorsque la thyroïde vient de sortir du tableau. A l'appui de cette hypothèse, le diabète apparaît quelquefois après thyroïdectomie pour goitre simple. L'administration d'extraits thyroïdiens pour traiter un myxœdème post-opératoire ou post-radiothérapique favorise certainement le développement du diabète.

A ce propos, nous signalerons que l'on a publié des cas d'association du diabète et d'insuffisance thyroïdienne : Weinstein, en 1932, en réunissait treize cas dont deux personnels, Boulin en a observé deux cas, Mauriac a publié, en 1947, une

observation d'association de diabète, de cirrhose et de myxœdème. Dans ces cas, d'après WEINSTEIN, c'est le plus souvent le diabète qui est le premier en date et la survenue de l'insuffisance thyroïdienne tend à l'améliorer, par contre, le traitement thyroïdien l'aggrave. Mais « l'association des deux syndromes est exceptionnnelle et il nous paraît difficile d'admettre une relation de cause à effet entre eux » (MAURIAC).

Chapitre III

ÉTUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Quels mécanismes physio-pathologiques peut-on invoquer pour expliquer la coexistence de l'hyperthyroïdie et du diabète ? Nous verrons d'abord quels sont les rapports qui existent entre la thyroïde et le pancréas, puis dans quelle mesure on peut reconnaître une origine commune au dysfonctionnement de ces deux glandes endocrines.

I. — Rapports entre la thyroïde et le pancréas.

Avant 1900, l'étude des troubles de la glycorégulation au cours de l'hyperthyroïdie était presque entièrement basée sur des observations cliniques : le goitre exophtalmique s'accompagnait quelquefois d'une glycosurie persistante ou transitoire ; en outre, chez des malades obèses ou myxœdémateux, la glycosurie suivait l'administration d'extraits thyroïdiens et disparaissait quand on arrêtait le traitement. On en conclut, Magnus-Lévy et Garrod en particulier, que l'hyperthyroïdie s'accompagnait d'une diminution de la tolérance au glucose.

En 1900, l'étude expérimentale vint s'ajouter aux investigations cliniques : on étudia l'action de la thyroïdectomie et de l'hyperthyroïdisation.

Action de la thyroïdectomie :

On a d'abord fait des expériences de thyroïdectomie sur l'animal normal. Bodansky, Werner, Parhon et Derevici constatent que la thyroïdectomie a une action hypoglycémiante évidente. Pour Eppinger, Garnier et Schulmann, l'ablation du

corps thyroïde favorise l'assimilatoin des sucres. Mais Boe, chez le lapin, n'observe aucune modification de la glycémie ; Hirsch, Kulz, Franck et Underhill constatent même quelquefois l'apparition d'une glycosurie spontanée. Pour Nitzescu et Benerato, le taux de glycogène hépatique s'épuise moins vite, sous l'action du jeûne, chez les chiens éthyroïdés que chez les chiens normaux. Les expériences de Bodansky, Burn et Marks, sur des lapins, montrent que la thyroïdectomie augmente la sensibilité à l'insuline. Puis, Goldblatt, Menthaler et Mann signalent aussi l'intensité d'action de l'insuline chez les animaux thyroïdectomisés. Pour Eppinger, Falta et Rudinger, la thyroïdectomie préviendrait la glycosurie et l'hyperglycémie adrénaliniques. Enfin, Houssay, Foglia et Martinez déduisent de leurs expériences sur des rats que la thyroïdectomie augmente la tolérance au sucre ; les rats thyroïdectomisés ont une résistance plus grande à l'action diabétogène de l'alloxane. La thyroïdectomie fait apparaître une hypoplasie des cellules β des îlots de Langerhans.

Que se passe-t-il chez l'animal dépancréaté ? Lorand, Mc Callum, Friedmann et Gottesmann constatent après thyroïdectomie la suppression de la glycosurie. Mais, Minkowski, Allen, Wofson, Luckens et Dohon soulignent que la thyroïdectomie, à l'inverse de l'hypophysectomie ou de la surrénalectomie, n'améliore pas le diabète pancréatique total. De même Houssay, Yriart et de Finis, chez des chiens, n'observent pas de modifications du diabète produit par la pancréatectomie totale ou subtotale.

Observe-t-on chez l'homme les mêmes modifications du métabolisme glucidique sous l'influence de la thyroïdectomie ? Gilligan, Abrams et Stern ont montré l'existence d'une hypoglycémie chez l'homme après la thyroïdectomie totale. La relation existant entre le diabète et l'hyperthyroïdie a conduit à essayer la thyroïdectomie chez les malades ayant une thyroïde normale pour le traitement du diabète sévère. Wilder, Foster et Pemberton en rapportent un cas : il y eut une amélioration du diabète après l'opération ; en effet, un mois après, le régime

étant le même, la dose d'insuline n'était plus que de 15 unités au lieu de 30 et la glycosurie avait disparu. Mais six semaines plus tard, des signes de myxœdème apparurent et le traitement à base d'extraits thyroïdiens augmenta la sévérité du diabète. RUDY, BLUMGART et BERLIN ont aussi pratiqué une thyroïdectomie chez un malade présentant un diabète et une tuberculose pulmonaire active : après l'opération, on put abaisser de moitié la dose d'insuline.

Nous avons déjà vu ce que devenaient les troubles de la glycorégulation chez les Basedowiens après la thyroïdectomie.

On peut résumer ainsi l'action de la thyroïdectomie sur le métabolisme glucidique : elle augmente la tolérance aux hydrates de carbone, elle crée une certaine tendance à l'hypoglycémie, enfin, elle accuse la sensibilité à l'insuline.

Action de l'hyperthyroïdisation :

A côté des expériences de thyroïdectomie, on rechercha aussi quels étaient les effets de l'hyperthyroïdisation. KULZ, MEDINGER, GEORGIKOWSKY et PORGES montrent que l'administration d'extraits thyroïdiens entraîne une glycosurie. BODANSKY et SAKURAI obtiennent une hyperglycémie en donnant de la thyroxine à des moutons. ZUNZ et LA BARRE font une injection intraveineuse de thyroxine à un chien et constatent une augmentation de la glycémie (maximum en trois à six heures) et de l'insulino-sécrétion (méthode d'anastomose pancréatico-jugulaire), LABBÉ et RENAULT obtiennent aussi une hyperglycémie évidente chez le lapin après administration de thyroïdine. BURN, MARKS et BODANSKY administrent simultanément du glucose et des extraits thyroïdiens, ils obtiennent une hyperglycémie en deux temps, le deuxième étant dû à une libération de glycogène hépatique. Pour GARNIER, SAINTON et SCHULMANN, l'extrait thyroïdien augmente nettement et de façon constante l'hyperglycémie adrénalinique. Puis, MOLANDER et KIRSCHBAUM provoquent des diabètes en donnant des extraits thyroïdiens à des rats antérieurement traités avec des doses subdiabétogènes d'alloxane.

Mais ce sont surtout les expériences de Houssay qui apportent des éclaircissements sur la pathogénie du diabète : l'administration prolongée d'extraits thyroïdiens ne peut pas produire de diabète chez les chiens ayant un pancréas intact, mais elle peut le produire chez les chiens ne possédant plus qu'un fragment de pancréas (1 10') laissé par une pancréatectomie subtotale, mais avec glycémie normale. L'administration antérieure d'extrait antéhypophysaire ou d'extrait thyroïdien rend sensibles ces animaux à l'action diabétogène de la thyroïde. Le diabète ainsi produit peut être observé seulement durant l'administration des extraits thyroïdiens (diabète thyroïdien) ou il peut persister d'une façon permanente après l'arrêt du traitement (diabète métathyroïdien). La sécrétion d'insuline s'arrête, comme on le voit dans les expériences où le pancréas est greffé au cou des chiens pancréatectomisés. D'autre part, l'administration d'extrait thyroïdien aggrave le diabète expérimental, acidose et amaigrissement apparaissent et l'évolution se fait plus vite vers la mort. Mais Houssay n'obtient pas les mêmes résultats chez les rats que chez les chiens : l'administration prolongée d'extrait thyroïdien chez les rats ayant subi une pancréatectomie subtotale n'entraîne pas un diabète permanent. C'est cette différence entre les espèces qui explique la difficulté d'étendre l'interprétation de ces faits de l'expérimentation à l'homme.

Quelles sont les modifications cytologiques du pancréas insulaire qui se produisent au cours de la thyroxinisation ? Farrant observe une multiplication des îlots de Langerhans après l'ingestion d'extrait thyroïdien chez le rat et le lapin. Watrin et Florentin constatent des images d'hypergenèse langerhansienne après injection de thyroxine à des cobayes. Pour Glaser, des injections répétées de thyroxine chez la souris entraînent une dégénérescence hydropique avec atrophie des îlots de Langerhans ; il y aurait de même chez l'homme une pancréatite parenchymateuse chronique souvent associée à l'hyperthyroïdie qui serait peut-être en relation avec les troubles du métabolisme glucidique.

Chez les chiens de Houssay, les îlots de Langerhans ont les habituelles du diabète : les cellules β perdent d'abord leurs granulations et deviennent plus grandes, puis elles souffrent de dégénérescence hydropique et, finalement, deviennent pycnotiques et meurent ; si le traitement est arrêté alors qu'elles sont à l'un des deux premiers stades, les cellules β peuvent redevenir normales, surtout avec l'aide d'un traitement précoce à l'insuline; mais quand l'atteinte des îlots est sévère et que l'animal reste en hyperglycémie, les cellules β disparaissent graduellement, les îlots s'atrophient et le tissu fibreux se développe.

Sendrail et Bazex donnent de la thyroxine à doses très élevées (supérieures à 1 mg.) à des cobayes et observent une hyperplasie des formations insulaires avec disparition progressive des cellules α, en sorte que le tissu insulaire n'apparaît plus constitué que de cellules β insulino-sécrétrices ; il y a là une véritable réaction compensatrice, si cette réaction est insuffisante à couvrir les besoins accrus en insuline de l'organisme, des signes de diabète apparaissent. Pour Mirouze, le diabète thyroïdien serait dû à un déséquilibre α-β langerhansien.

L'administration d'extraits thyroïdiens chez l'homme entraine-t-elle des troubles semblables ? Bettmann constate l'apparition de glycosurie. Labbé et Renault rapportent que les effets sur la glycémie sont plus inconstants et moins intenses que chez le lapin. Mais si les doses sont élevées, on peut obtenir un véritable diabète : Béclère et Ewald signalent un cas chez un myxœdémateux. Nous avons vu que, dans l'observation de myxœdème post-opératoire de Balfour et Sprague et dans celle de myxœdème post-radiothérapique de Brull, le diabète s'aggrave ou réapparaît sous l'influence des extraits thyroïdiens. Notthaft et Von Noorden ont observé aussi l'apparition d'un diabète chez des obèses qui reçoivent des extraits thyroïdiens.

L'hyperthyroïdisation diminue donc la tolérance aux hydrates de carbone, elle entraîne une tendance à l'hyperglycémie et à la glycosurie. Il ressort, en particulier des expériences de Houssay.

qu'une hyperthyroïdisation prolongée agissant sur un pancréas déficient entraîne un diabète permanent.

Action hyperglycémiante de la thyroxine :

La glande thyroïde a donc une action certaine sur le métabolisme glucidique. La thyroxine exerce une action hyperglycémiante. Le rôle est très effacé à l'état physiologique, mais devient plus explicite dans le cas de suractivité de la glande. Il s'exerce à différents niveaux : pancréas, tissus, tractus gastro-intestinal, foie, rein.

1. *La thyroxine règle les besoins de l'organisme en insuline.* — S'agit-il d'un mauvais fonctionnement du pancréas ou d'une inhibition de l'action périphérique de l'insuline ? Y a-t-il un antagonisme direct entre la thyroxine et l'insuline ?

Burn, Magenta et Biasotti, Ducheneau, Labbé et Renault montrent que l'extrait thyroïdien est sans influence sur l'action hypoglycémiante de l'insuline. Bodansky et Aaron injectent de la thyroxine après la période d'hypoglycémie réalisée par l'insuline et ils obtiennent une hyperglycémie anormalement élevée. Mais, pour Warembourg, un antagonisme direct de la thyroxine et de l'insuline est bien improbable ; si ces deux hormones exercent dans l'organisme des effets inverses sur le métabolisme glucidique, elles ne sauraient le faire qu'à la faveur de mécanismes complexes et non par l'effet d'une simple neutralisation de contact.

Pour Hirschberger, les extraits thyroïdiens diminuent la production d'insuline, ce qui entraîne une mobilisation plus importante du glycogène hépatique. Mais, pour La Barre, la thyroxine exerce une action excitante sur l'insulino-sécrétion. L'hyperglycémie qui suit l'administration d'extrait thyroïdien ne se produit plus si le chien a été surrénalectomisé. Warembourg en conclut que la thyroïde n'a, vis-à-vis du pancréas, qu'un antagonisme indirect réalisé par l'intermédiaire du système chromaffine.

A la longue, l'hyperthyroïdie exerce sur le pancréas une action différente : l'appareil insulino-sécréteur épuisé par une longue

lutte contre des troubles glycorégulateurs persistants manifeste, après un temps variable, une atteinte lésionnelle définitive. Nous avons vu quelles étaient les modifications des îlots de LANGERHANS sous l'influence de la thyroxinisation. SHPINER pense que la thyroxine a un effet toxique sur les îlots du pancréas. FARRANT, WATRIN et FLORENTIN observent, après ingestion d'extrait thyroïdien ou injection de thyroxine chez l'animal, une multiplication des îlots pancréatiques, ils en déduisent la possibilité de l'existence d'une hormone pancréatotrope dans le corps thyroïde. Pour JOHN, il ne s'agirait que d'un surplus de travail pour le pancréas endocrine dû à la suralimentation.

HOUSSAY étudie ce que devient la sécrétion d'insuline : pour cela, il fait une greffe de pancréas venant d'un chien soumis au traitement thyroïdien, au cou de chiens pancréatectomisés vingt-quatre heures auparavant. Si les cellules β sont au premier stade, la glycémie revient à la normale plus lentement qu'à l'ordinaire, la capacité de sécrétion de l'insuline est diminuée. Si l'atteinte des cellules β est au stade irréversible, il n'y a pas de sécrétion d'insuline. L'insuline protège les îlots à la première période, plus tard, elle n'a plus d'effet.

REGAN et WILDER constatent que, quand il existe une déficience en insuline, si l'on administre de la thyroxine à des taux relativement faibles, les signes causés par la déficience s'aggravent et l'altération des processus métaboliques devient plus marqué. Comme nous l'avons déjà vu, les observations cliniques confirment cette opinion : l'apparition de l'hyperthyroïdie aggrave un diabète préexistant, les doses d'insuline nécessaires pour l'équilibre deviennent plus importantes.

SENDRAIL et BAZEX estiment que la thyroxinisation, en provoquant une accélération générale des échanges et en particulier une consommation accrue du glycogène musculaire, augmente les besoins de l'organisme en insuline, ce qui entraîne une hyperplasie des cellules β et l'onde corrélative d'hyperinsulinémie. Les phénomènes d'ordre diabétique au cours des syndromes basedowiens traduisent vraisemblablement l'insuffisance de cette

réaction langerhansienne compensatrice. Tout se passe comme si la fonction thyroïdienne réglait les besoins de l'organisme en insuline : l'hyperthyroïdie les augmente, l'hypothyroïdie les diminue, d'où les réactions de type diabétique dans le premier cas, de type hyperinsulinien dans le deuxième.

Gilbert-Dreyfus, Chiller et Chimènes pensent que l'on pourrait faire intervenir un antagonisme de la thyroxine et de l'insuline au niveau des tissus. Pour Mirouze, la thyroxine agirait à ce niveau, comme l'antéhypophyse, en inactivant l'hexokinase.

On peut déduire de tout ceci que la thyroxine diminue la sécrétion et l'efficacité de l'insuline. Mais, il faut, pour produire expérimentalement ces troubles de la glycorégulation, des doses énormes de thyroxine ; il n'est donc pas probable que le corps thyroïde intervienne à l'état normal dans le mécanisme de la glycorégulation, il semble plutôt qu'il n'intervienne qu'à l'état pathologique au cours de l'hyperthyroïdie.

2. *La thyroxine provoque une accélération de tous les métabolismes* comme en témoigne l'augmentation du métabolisme basal dans l'hyperthyroïdie.

Ceci explique que les basedowiens sont volontiers boulimiques et suralimentés. Cette suralimentation pourra à la longue jouer un rôle indirect dans le déclenchement du diabète, surtout chez les individus prédisposés, en entraînant un surmenage de la fonction pancréatique ; c'est ce que pensent John, Allen, Herbert et Trepsat.

Cette stimulation générale va augmenter la vitesse d'absorption intestinale du glucose, la glycogénolyse hépatique et la réabsorption tubulaire du glucose filtré par le glomérule. Nous étudierons ultérieurement ces différents mécanismes.

Il va se produire une exagération de l'activité cellulaire des tissus portant à la fois sur les processus anaboliques et cataboliques. La circulation y est plus intense. Tout ceci entraîne un

épuisement des réserves glucidiques, protidiques et lipidiques qui explique la survenue d'une légère élévation de la glycémie et d'une glycosurie, surtout si la réserve insulinique du pancréas est déjà basse.

Il existe surtout une augmentation de la vitesse et de la capacité d'utilisation des hydrates de carbone par les tissus. Les phénomènes d'oxydation sont activés. Pour WAREMBOURG, il y aurait une accélération de la dégradation glucidique comme en témoigne la diminution de l'indice chronique résiduel.

Des recherches ont été faites sur l'utilisation du glucose dans l'hyperthyroïdie : DU BOIS déduit de ses études de calorimétrie directe que l'existence d'un goitre exophtalmique ne modifie pas l'oxydation des hydrates de carbone. Mais SANGER et HUN, GOTTA et YRIART montrent que chez les hyperthyroïdiens, au cours de l'épreuve d'hyperglycémie expérimentale, 36 % du sucre ingéré sont consommés en deux heures trente, contre 16 % seulement chez l'individu normal. KOPPMANN étudie respectivement les glycémies veineuse et artérielle après ingestion de glucose et il montre que la différence artério-veineuse du sucre sanguin est normale ou augmente en dépit d'une accélération du rythme circulatoire sanguin, ceci est dû à une augmentation de l'utilisation du sucre par les tissus. MIRSKY et BROH-KAHN expérimentent sur des lapins hyperthyroïdiens éviscérés et observent qu'il existe une augmentation de l'utilisation du glucose au niveau des tissus extra-hépatiques. Enfin, ALTHAUSEN constate qu'après un repas d'hydrates de carbone, l'élévation post-prandiale du quotient respiratoire est plus grande que normalement et sa chute plus rapide.

Cette utilisation accrue des hydrates de carbone par les tissus entraîne un épuisement secondaire des réserves glycogéniques et en particulier une augmentation de la glycogénolyse musculaire, une diminution du quotient respiratoire à jeun, une augmentation compensatrice du catabolisme des graisses avec tendance à l'acidose. Il se produit également une augmentation

du catabolisme des protéines, d'où dérive une certaine partie des glucides que l'organisme utilisera : c'est le néoglucogenèse.

Ces réactions d'accélération du métabolisme vont se produire en chaîne. Chez les basedowiens, il existe une augmentation des combustions qui va entraîner la mise à la disposition de l'organisme d'une grande quantité d'hydrates de carbone, la glycogénolyse va être accrue, il va se produire un surmenage pancréatique à l'origine du diabète.

Mais ALTHAUSEN fait remarquer que l'utilisation du sucre étant accrue dans l'hyperthyroïdie, la vague de glucose post-prandiale quitte le sang avec une rapidité plus grande que normalement et les modifications de la glycémie sont amorties. Par ailleurs, à l'encontre de ce qui se passe dans l'hyperthyroïdie, dans le diabète la capacité des tissus à utiliser le sucre est réduite comme en témoignent la différence artério-veineuse du sucre sanguin inférieure à la normale après administration de dextrose et l'augmentation insignifiante du quotient respiratoire après un repas d'hydrates de carbone. Ceci peut expliquer les résultats variables obtenus expérimentalement ou en clinique.

3. *La thyroxine augmente le taux d'absorption du glucose au niveau du tractus gastro-intestinal.* — Ceci peut expliquer l'hyperglycémie, la glycosurie post-prandiale, l'aspect particulier de la courbe d'hyperglycémie provoquée dans l'hyperthyroïdie.

ALTHAUSEN montre par l'étude directe de l'absorption intestinale chez les rats que l'administration de thyroxine accélère d'une façon sensible l'absorption intestinale des sucres utilisables et de l'amidon. Réciproquement, la thyroïdectomie entraîne une baisse marquée de l'absorption du dextrose de l'intestin.

L'hormone thyroïdienne agit surtout sur l'absorption intestinale en stimulant la phosphorylation. Il s'agit d'une estérification par l'acide phosphorique qui a lieu dans la muqueuse intestinale et augmente le coefficient des sucres absorbés. D'autres facteurs moins importants interviennent aussi pour

accélérer l'absorption intestinale dans l'hyperthyroïdie expérimentale : épuisement des réserves glycogéniques, élévation du métabolisme basal, accélération de la circulation sanguine, hyperpéristaltisme intestinal et augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale.

Althausen étudie les courbes du galactose dans le sang chez des hyperthyroïdiens après ingestion ou injection intraveineuse de galactose. Il obtient des courbes élevées de tolérance au galactose, la courbe moyenne étant plus de trois fois plus élevée que chez des sujets normaux. Ces courbes retournent à la normale après une thyroïdectomie subtotale. Althausen fait même du test au galactose un test diagnostic de l'hyperthyroïdie particulièrement utile quand le taux du métabolisme basal est inférieur à 20 % et chez les malades dont le métabolisme basal est élevé pour d'autres causes (état anxieux avec hyperventilation, dyspnée cardiaque, leucémie).

Pour Althausen, le trouble de base du métabolisme glucidique dans l'hyperthyroïdie est d'abord l'absorption intestinale accélérée des sucres et de l'amidon, puis l'augmentation de l'oxydation du glucose dans les tissus, ce qui entraîne une diminution des réserves de glycogène.

4. *La thyroxine agit sur la mobilisation du glycogène hépatique.* — Ceci a été prouvé par de nombreuses expériences : Parhon, Kuriyama, Abelin et Magistris observent chez des rats une diminution du glycogène hépatique après injection d'extrait thyroïdien. Puis, Krause et Cramer, après avoir fait ingérer des extraits thyroïdiens à des rats et à des chats pendant deux ou trois jours, trouvent une perte complète du glycogène hépatique. Ces animaux avaient un régime riche en hydrates de carbone et il n'y avait pas de sucre réducteur dans les urines, ils en déduisent que l'hormone thyroïdienne agit tout particulièrement sur une phase du métabolisme glucidique en contribuant à la formation et à la mise en réserve du glycogène du foie. Mais l'excès de thyroxine stimule les glandes surrénales, ce qui entraîne la mobilisation du glycogène du foie. Quand la réserve

de glycogène s'épuise, les hydrates de carbone du régime sont insuffisants pour répondre à ce besoin accru et ce sont les lipides et les protides qui vont former des hydrates de carbone par oxydation. Ceci explique que l'hyperthyroïdien doive avoir un régime riche en hydrates de carbone.

Pour Burn, Marks et Bodansky, la fonction du foie est de maintenir constant le taux du sucre sanguin. Chez les animaux recevant des extraits thyroïdiens, le foie répond davantage aux excitants qui provoquent la glycogénolyse. D'autre part, l'extrait thyroïdien diminue la faculté de fixation du glucose sous forme de glycogène hépatique au cours de l'épreuve d'hyperglycémie expérimentale. Ils en déduisent que la thyroxine mobilise le glycogène hépatique ou contrarie sa fixation. Cette libération pourrait être consécutive à l'excès de combustion déterminé par l'extrait thyroïdien, mais l'injection de thyroxine abaisse le taux du glycogène hépatique avant d'augmenter le métabolisme basal ; de plus, celui-ci reste supérieur à la normale lorsque, vers la sixième heure, le glycogène du foie a récupéré une valeur normale ou même supérieure à la normale, comme l'a montré Sternheimer.

Charvat et Gjuric pensent que dans le goitre exophtalmique, le foie pauvre en glycogène est dans un état de choc : non seulement il retient mal le glycogène, mais encore il le laisse partir rapidement.

Blanck fait, chez des lapins ayant reçu des extraits thyroïdiens, des courbes de tolérance au glucose et des biopsies hépatiques avant et après l'administration de glucose intra-veineux. Il en conclut que, dans l'hyperthyroïdie, le foie forme et stocke du glycogène.

Pour Houssay, l'administration d'extrait thyroïdien rend le foie très fragile par disparition de son glycogène qui se transforme en sucre. Cette atteinte du foie serait aggravée, selon Zondek et Bansi, du fait que le foie serait incapable de transformer l'acide lactique en glycogène, d'où l'élévation anormale-

ment prolongée de la lactacidémie qu'ils ont constatée chez les basedowiens.

Bien que certains auteurs aient abouti à des résultats contradictoires, *il semble que l'on puisse ainsi résumer l'action de la thyroxine au niveau du foie :*

Elle déclenche ou active la glycogénolyse hépatique, c'est-à-dire la transformation du glycogène en glucose. Elle épuise ainsi la réserve du foie en glycogène. En second lieu, elle empêche la fixation et le stockage du glucose dans le foie. Enfin, elle stimule la glyconéogenèse hépatique, le foie élabore du glycogène à partir de matériaux non glucidiques : acide lactique, acide pyruvique, glycérol, amino-acides, lipides, ce qui favorise l'apparition d'acidose.

La thyroxine agit-elle directement sur la mobilisation du glycogène hépatique ? Warembourg pense que, dans ce but, deux facteurs peuvent entrer en jeu : l'augmentation primitive de la glycogénolyse hépatique et l'impossibilité pour le foie de stocker le glycogène à cause des effets toxiques de la thyroxine. Pour John, dans les cas d'association d'hyperthyroïdie et de diabète, c'est le foie qui est lésé en premier et l'existence d'une stimulation hyperglycémique constante entraîne secondairement la lésion des îlots pancréatiques.

Siegel et Wilder pensent que la thyroxine a une action semblable à celle de l'adrénaline. La thyroxine n'agirait-elle pas plutôt par l'intermédiaire du système nerveux végétatif ou de la médullo-surrénale ? Meyer, Abderhalden et Wertheimer constatent en effet, que l'ergotamine ou l'atropine inhibent les effets hyperglycémiants des extraits thyroïdiens. Pour Eppinger, Falta et Rudinger, la glycogénolyse thyroïdienne est due à une décharge préalable d'adrénaline. Zunz et La Barre observent que la thyroxine cesse d'exercer son effet hyperglycémiant chez le chien après décapsulation. Inversement, pour Eppinger, l'adrénaline ne serait plus hyperglycémiante chez les animaux thyroïdectomisés, mais le redeviendrait après administration d'extrait thyroïdien. *Il semble donc que la thyroxine excite la*

médullo-surrénale qui répond par une décharge d'adrénaline entraînant secondairement une mobilisation du glycogène hépatique.

5. *La thyroxine agit aussi au niveau du rein.* — Elle accroit et accélère la résorption tubulaire du glucose filtré par le glomérule, elle diminue le seuil rénal pour le glucose.

Après avoir passé en revue les différents niveaux auxquels se manifeste l'action hyperglycémiante de la thyroxine, peut-on découvrir le mécanisme intime des perturbations du métabolisme glucidique chez les basedowiens ? HERBERT et TREPSAT pensent que deux hypothèses peuvent être envisagées :

Dans la première, l'hypersécrétion thyroïdienne intervient directement en inhibant la sécrétion interne du pancréas et en activant la glycogénolyse hépatique.

Dans la deuxième, le rôle de l'hyperthyroïdie n'est qu'indirect, l'augmentation des combustions nécessitent la mise à la disposition de l'organisme d'une grande quantité d'hydrates de carbone, ce qui entraîne une surcharge anormale pour la sécrétion interne du pancréas qui ne parvient plus à assurer ni la combustion immédiate, ni la mise en réserve sous forme de glycogène des importantes quantités de glucose qui sont absorbées. C'est ce qui produit le diabète, mais celui-ci n'apparaît que chez les malades dont la sécrétion d'insuline est déjà insuffisante à l'état normal, c'est-à-dire chez les prédisposés au diabète ou plutôt chez les individus dont le pancréas endocrine est peu résistant et de faible rendement.

Comment peut-on expliquer l'existence d'un véritable diabète chez les hyperthyroïdiens ?

On peut facilement expliquer l'existence d'un trouble glycorégulateur fruste chez des hyperthyroïdiens suralimentés présentant une exaltation générale du métabolisme, une augmentation de l'absorption intestinale et de la résorption tubulaire du glucose, d'où résultent une arivée massive de glucose dans le sang et son élimination dans l'urine. Mais peut-on expliquer l'exis-

tence d'un véritable diabète par une exagération de ces troubles ou faut-il faire intervenir un autre facteur ?

« On doit se demander, comme le dit LANNOIS, s'il n'y a, dans l'apparition du goitre exophtalmique et du diabète chez la même personne, qu'une simple coïncidence, que la juxtaposition de deux maladies indépendantes, ou si au contraire, il existe un lien entre elles, si le diabète n'est pas une conséquence directe de l'évolution de la maladie de BASEDOW. »

Certains auteurs, CHARVAT en particulier, pensent qu'il ne s'agit que d'une simple coïncidence. A l'appui de cette hypothèse, SOUQUES et MARINESCO apportent l'argument suivant : il existe des cas où ces deux affections alternent chez les membres d'une même famille ; MANBY, par exemple, a cité trois observations familiales de ce genre.

D'autre part, FOSTER et LOWRIE pensent que dans ces deux affections, la glycosurie et l'hyperglycémie sont dues à des mécanismes différents : dans l'hyperthyroïdie, la glycogénolyse est accrue tandis que dans le diabète, l'oxydation du glucose est insuffisante ; mais, dans les deux cas, il y a une diminution du glycogène hépatique.

Il est cependant indubitable que l'hyperthyroïdie influence le diabète : son apparition aggrave un diabète préexistant ou peut faire apparaître un diabète latent. Lorsque le diabète existait avant le début du Basedow, il persiste souvent après sa guérison, mais lorsqu'il est apparu en même temps que l'hyperthyroïdie, il disparaît souvent avec elle.

Nous avons vu que l'hyperthyroïdie apparaît en général la première, le diabète ne survenant que secondairement. « Cet ordre chronologique paraît supposer une relation de censalité », comme le dit DIÉNOT, la maladie de BASEDOW provoque l'apparition du diabète. C'est d'ailleurs la conclusion que tirait PITRES de l'observation qu'il publiait en 1897 : « Le diabète terminal paraît bien devoir être considéré comme une complication directement liée à l'évolution du goitre exophtalmique, non comme

une maladie nouvelle, indépendante de la première et accidentellement juxtaposée à elle ».

Dans ces cas où l'hyperthyroïdie existait déjà depuis un certain temps quand le diabète est apparu, celui-ci est souvent peu sensible à l'insuline, mais par contre, influençable par le traitement thyroïdien avec même possibilité de guérir le diabète en traitant la maladie de Basedow. Mais on peut objecter avec Herbert et Trepsat que le diabète devrait être d'autant plus fréquent et plus sévère que l'hyperthyroïdie serait plus grave et qu'il devrait disparaître définitivement et complètement après la guérison du Basedow.

Souques et Marinesco ajoutent qu' « *a priori,* rien ne s'oppose à ce que le diabète serve de cause provocatrice au goitre exophtalmqiue », mais le plus souvent la maladie de Basedow existait déjà à l'état latent et le diabète n'a fait qu'en accentuer les signes.

Nous avons vu les résultats obtenus par Houssay à la suite de l'administration prolongée d'extraits thyroïdiens à des chiens privés des 9/10^{e} de leur pancréas. On peut comparer au moignon du pancréas de l'animal de Houssay, le pancréas prédisposé de l'hyperthyroïdien porteur d'antécédents diabétiques. En effet, comme le dit Mauriac, « la thyroïde est incapable de provoquer un diabète si le pancréas n'est pas antérieurement lésé ». On retrouverait plus fréquemment que chez les diabétiques simples des antécédents héréditaires de diabète : dans 52 % des cas pour Wissmer, dans 25 % des cas pour Foster.

Au stade de « diabète thyroïdien », il existe un simple trouble de la glycorégulation, c'est un paradiabète. On peut en rapprocher le « diabète fonctionnel » de John dû à une viciation du métabolisme glucidique d'origine purement thyroïdienne. La guérison de l'hyperthyroïdie fait disparaître la glycosurie et ramène à la normale la courbe d'hyperglycémie provoquée ; c'est probablement dans des cas à ce stade qu'on a obtenu de grandes améliorations ou même des guérisons du diabète. On comprend tout

de suite l'intérêt de traiter l'hyperthyroïdie pour supprimer la surcharge fonctionnelle du pancréas. Le paradiabète n'est, le plus souvent, qu'un prédiabète et on assiste à l'installation progressive d'un diabète vrai. Aussi, certains auteurs jugent-ils préférable de réduire la ration d'hydrates de carbone des paradiabétiques afin de mettre le pancréas au repos et d'éviter son épuisement secondaire.

Le diabète vrai de la maladie de Basedow sous-entend, en effet, une participation pancréatique, c'est le « diabète métathyroïdien » de Houssay. Toute hyperglycémie peut à la longue léser le pancréas, d'abord surmené, mais suffisant à sa tâche, puis débordé, épuisé enfin. Ceci est d'ailleurs mis en évidence par la possibilité de créer chez l'animal un diabète par perfusion intra-péritonéale de sérum glucosé. Il s'est produit, au niveau des formations insulaires, un déficit fonctionnel définitif ou même des lésions anatomiques indélébiles et la thérapeutique thyroïdienne se révèlera inefficace vis-à-vis du diabète. Comme le dit Warembourg, « le diabète, thyroïdien par son étiologie, reste pancréatique par son mécanisme ».

II. — Peut-on rattacher a une même étiologie les dysfonctionnements thyroidien et pancréatique ?

Nous venons de voir quel est le rôle de l'hypersécrétion thyroïdienne dans la genèse et l'évolution du diabète. Mais ne pourrait-on pas découvrir une même étiologie à l'hyperthyroïdie et au diabète qui apparaissent simultanément ou successivement ?

Il est rare qu'une affection endocrinienne survienne isolément ; il existe un équilibre entre les différentes fonctions endocrines, l'hypophyse jouant le rôle de relai supérieur en relation avec l'hypothalamus et les centres corticaux. Nous allons voir dans quelle mesure ces intrerréactions neuro-hormonales interviennent dans la pathogénie de l'hyperthyroïdie et du diabète. En outre, les affections endocriniennes se développent le plus souvent sur un terrain un peu spécial, chez des sujets prédisposés.

Rôle des centres nerveux supérieurs et du système diencéphalo-hypophysaire dans la genèse de la maladie de Basedow :

Dans la maladie de BASEDOW, l'atteinte thyroïdienne est en général en liaison avec un dérèglement hormonal hypophysaire dû à un déséquilibre cortico-diencéphalique. Mais cependant, dans certains cas, l'atteinte thyroïdienne est primitive, c'est l'adénome toxique de PLUMMER, le goitre basedowifié qui s'accompagnera probablement d'une participation hypophysaire secondaire.

On retrouve souvent, à l'origine de la maladie de BASEDOW, une agression portant sur les centres diencéphalo-hypophysaires, rarement directement, mais plus souvent par voie nerveuse ou humorale. Quelquefois, il existe une atteinte fonctionnelle ou lésionnelle de ces centres par un traumatisme, une acromégalie, une infection (encéphalite en particulier), une tumeur ou une intoxication (par l'oxyde de carbone, le plomb ou le mercure). Mais en général, il s'agit d'un traumatisme psychique transmis au diencéphale par les stimuli cortico-thalamiques : chocs, émotion violente. D'autre part, l'hypothyroximénie retentit sur les centres diencéphalo-hypophysaires, qu'elle soit due à un choc traumatique ou opératoire, à une infection ou à une intoxication, à une carence soudaine de la glande thyroïde (prescription inopportune d'antithyroïdiens de synthèse ou apport alimentaire d'iode insuffisant). La fonction ovarienne a aussi une répercussion sur la fonction thyroïdienne, probablement par l'intermédiaire de l'hypophyse : la maladie de BASEDOW survient le plus souvent chez la femme, en rapport avec les épisodes de sa vie génitale ; la ménopause spontanée ou provoquée entraîne l'hyperactivité thyroïdienne, l'hyperfolliculinie déclenche une « thyréose compensatrice ».

Cet agent stressant est quelquefois évident, mais souvent il faudra le rechercher par un interrogatoire minutieux et au besoin par des examens paracliniques (radiographie du crâne et surtout dosage de l'hormone thyréotrope préconisé par J. RIVIÈRE). Souvent, cette agression va simplement jouer le rôle

de choc révélateur, il existait en effet auparavant un « terrain basedowien » : il s'agit le plus souvent de sujets neurotoniques, ce sont des émotifs, des nerveux, des instables, des agités, des anxieux. On retrouve quelquefois dans les antécédents héréditaires la notion d'une prédisposition névrotique ou même une atteinte thyroïdienne. Bien avant le facteur déclenchant, il existait un « état de surtension psychique prolongé » fait de surmenages, de soucis, de « micro-traumatismes affectifs ». Il existait certainement aussi une sensibilité particulière du récepteur thyroïdien qui a drainé vers la thyroïde les stimuli émotionnels.

Les centres hypothalamiques forment un véritable « neurostat thyroïdien » qui a une activité réflexe : les excitations externes et internes qui leur parviennent retentissent sur l'équilibre de la fonction thyroïdienne par trois voies effectrices : la voie hypothalamo-hypophyso-thyroïdienne est la voie de régulation classique ; l'hypersécrétion d'hormone thyréotrope par les cellules basophiles de l'antéhypophyse stimule l'activité thyroïdienne et, inversement, la thyroxine tend à freiner la sécrétion hypophysaire. Deux autres voies jouent un rôle secondaire : voie hypothalamo-thyroïdienne directe et voie hypothalamo-neurovégétative. Dans la maladie de Basedow classique ces trois stimulations sont synergiques ; quand elles sont dissociées, on a des syndromes basedowiens partiels à prédominance hypophysaire, thyroïdienne ou nerveuse.

La maladie de Basedow complète est donc caractérisée par l'association de signes l'hyperexcitabilité nerveuse, d'hyperthyréostimulinie hypophysaire et d'hyperactivité thyroïdienne. Son évolution passe par différents stades : la première phase clinique est pituito-diencéphalique ou diencéphalique propre. Elle succède à une période latente de déclenchement de l'affection et se traduit par les signes suivants : polydipsie, polyphagie, polyurie, troubles du sommeil, agitation psycho-motrice et troubles vasomoteurs, quelquefois diarrhée et amaigrissement. Au bout de deux ou trois mois, apparaît le signe majeur, l'exophtalmie, en rapport direct avec l'hypersécrétion de thyréostimuline. Puis

apparaissent les signes d'atteinte thyroïdienne : goitre, tachycardie, amaigrissement et, en l'absence de thérapeutique, l'évolution se fait ultérieurement vers la cardiothyréose.

La thérapeutique doit donc lutter contre les troubles existant aux différents étages : centres nerveux, hypophyse et thyroïde. Pour calmer l'excitation cortico-diencéphalique, le malade est mis au repos complet (physique, intellectuel et moral), prolongé pendant souvent plusieur mois, avec autant que possible isolement du milieu familial. On lui donne des sédatifs nervins : barbituriques à doses filées, bromures. On peut au besoin renforcer leur action par l'emploi de potentialisateurs, par la psychothérapie ou même la cure de sommeil ou leur adjoindre des médications neuro-végétatives (spartéine, ergotamine).

Pour freiner l'hypophyse, on a quelquefois employé la radiothérapie hypophysaire de maniement difficile. On peut donner de la thyroxine qui est l'antoganiste physiologique de la thyréostimuline, des hormones sexuelles (œstrogènes ou androgènes), de la cortisone ; les œstrogènes de synthèse surtout paraissent donner de bons résultats comme l'a montré Rivière (J.). Deux produits de synthèse ont une action freinatrice particulière vis-à-vis de l'hypophyse : c'est la paraoxypropiophénone (frenantol) et le diiodohydroxybenzoate de butyle (diobène) qui est en même temps antithyroxinien.

Dans quelques cas, on pourra tenter un véritable traitement étiologique dans les Basedow d'origine ovarienne : après la ménopause ou la castration, on donnera des œstrogènes, dans l'hyperfolliculinie, des androgènes.

Le traitement vis-à-vis de la thyroïde ne sera appliqué que sur des cas plus évolués. Différentes thérapeutiques peuvent être employées : l'iode (solution de lugol) pour compenser l'insuffisance de son stockage par la glande et pour lutter contre l'hyperplasie du parenchyme thyroïdien, les antithyroïdiens de synthèse (dérivés du thiouracile ou du mercapto-imidazol) pour s'opposer à la production de thyroxine. On peut aussi utiliser

la radiothérapie thyroïdienne ou l'iode radio-actif dont les rayons β sont captés par les cellules thyroïdiennes pour leur propre destruction. Enfin, dans certains cas, on aura recours à l'exérèse chirurgicale en faisant une thyroïdectomie subtotale.

L'existence d'une première phase diencéphalo-hypophysaire dans la maladie de BASEDOW rend compte des échecs du traitement correctif seulement thyroïdien, en particulier des séquelles de la thyroïdectomie (hyperthyréose résiduelle, récidives, persistance de l'exophtalmie).

Rôle des centres nerveux supérieurs et du système diencéphalo-hypophysaire dans la genèse du diabète :

Retrouve-t-on dans la physiopathologie du diabète, l'intervention du système nerveux et de l'hypophyse ?

Comme le dit MAURIAC, « le diabète pousse sur un terrain, dans un climat propice à d'autres affections variées qui fleurissent autour de lui. Il n'est qu'une des branches du tronc commun plongeant ses racines dans la matière hypophyso-diencéphalique ».

Le diabète commun ne peut pas être qu'une insuffisance pancréatique. Il existe en effet des différences énormes entre le diabète pancréatique produit chez le chien et le diabète sucré de l'homme. De même, après les pancréatectomies totales pratiquées chez l'homme pour cancer, il suffit de 20 à 30 unités quotidiennes d'insuline pour équilibrer le diabète tandis que le diabète sucré spontané réclame souvent des doses beaucoup plus fortes.

Quel est le rôle du système nerveux central dans le déclenchement et l'évolution du diabète ? On a décrit des cas de diabètes « hypothalamiques » ou « nerveux » dans lesquels il y avait une relation évidente entre l'apparition du diabète et une atteinte localisée du diencéphale : diabète survenant après un traumatisme accidentel ou chirurgical de la région infundibulaire, diabète s'accompagnant d'autres symptômes hypothalamiques

bien caractérisés. Pour RATHERY, ce diabète nerveux ne se distingue du diabète banal, ni par son aspect clinique (ce peut être un diabète simple ou un diabète consomptif), ni par son évolution ni même par son insulino-résistance.

Mais WEILL et BERNFELD (M^me^) ont mis en évidence certains faits établissant un rapport entre l'hypothalamie et le diabète dans ses formes habituelles. Le diabète peut survenir au décours d'une maladie infectieuse (dans 18 % des cas pour SENDRAIL, dans 1,9 % seulement pour BOULIN et UHRY) : grippe, oreillons, rougeole, réaction vaccinale. Certains ont émis l'hypothèse d'une pancréatite infectieuse, mais on peut aussi penser à la possibilité d'une méningo-encéphalite occulte post-infectieuse qui touche les noyaux hypothalamiques. Dans 1,5 % des cas, le diabète survient après un traumatisme : quand il s'agit d'un traumatisme crânien, on peut s'expliquer le trouble hypothalamique ; pour les autres traumatismes, on connaît la réaction de la cortico-surrénale à toute agression, cette réaction passant par l'intermédiaire hypothalamique, encore faut-il que le délai d'apparition ne soit pas trop long. Les émotions peuvent aussi déclencher un diabète : le choc émotionnel doit être assez prolongé, réalisant « un état de surtension psychique intense durant plusieurs jours » pour CAMELIN. Enfin, dans certains cas, le diabète est survenu après un électro-choc ou l'absorption de métrazol.

Mais le plus souvent, pour réaliser un diabète permanent, il faut que le choc émotionnel ou le traumatisme survienne sur un terrain prédisposé : antécédents héréditaires de diabète, sujets présentant déjà une tare pancréatique ou un dysfonctionnement diencéphalo-hypophysaire et soumis à la suralimentation ou à un surmenage émotif ou intellectuel. La période prépancréatique n'est d'ailleurs pas toujours complètement camouflée et le diabète définitif est souvent précédé de glycosuries fugaces.

En outre, certains troubles du diabète peuvent être rattachés à un dysfonctionnement hypothalamique : la polyphagie, la polydipsie et la polyurie ne sont sûrement pas dues à la seule hyper-

glycémie ; les troubles du métabolisme glucidique dans le diabète gras peuvent aussi lui être attribués. Par ailleurs, chez les diabétiques, les réactions sympathiques sont en général augmentées alors que les réactions parasympathiques sont inversées et on retrouve chez beaucoup d'entre eux des signes végétatifs tels que les troubles vaso-moteurs.

L système nerveux central intervient dans l'évolution du diabète : les stimuli corticaux ou sous-corticaux exercent une influence indéniable sur les poussées de glycosurie, sur l'élévation soudaine de la glycémie, sur la survenue du coma acidosique au cours de diabètes jusque là parfaitement équilibrés.

Enfin, il existe des preuves anatomo-pathologiques : à l'autopsie de sujets diabétiques ou à l'intervention au cours de diabètes post-traumatiques, on a trouvé fréquemment des lésions du troisième ventricule, de la région périventriculaire et des noyaux paraventriculaires. Cependant, pour certains auteurs, il ne s'agirait que de modifications réactionnelles en rapport avec l'hyperglycémie.

Pour WEILL et BERNFELD (M^me^), le centre hypothalamique peut dérégler le métabolisme glucidique et provoquer un diabète de différentes manières : inhibition de la sécrétion d'insuline par une lésion des noyaux du vague, hypersécrétion des hormones hyperglycémiantes hypophysaires et surrénales, réactions vasomotrices répétées au niveau de la glande pancréatique entraînant un trouble fonctionnel persistant, trouble tissulaire par une modification neuro-végétative qui provoquerait une modification générale de l'utilisation des glucides, ou encore épuisement des îlots de LANGERHANS par des poussées hyperglycémiques répétées ayant passé inaperçues. Cette dernière conception peut conduire à une meilleure prophylaxie du diabète : si l'on recherche les poussées hyperglycémiques hypothalamiques cliniquement inapparentes, qui épuisent à la longue le pancréas, on peut alors empêcher, par un régime approprié, l'évolution d'un état prédiabétique vers un diabète permanent, surtout chez les

sujets anxieux, particulièrement exposés aux chocs émotifs ou à des agressions affectives.

La régulation de la glycémie résulte d'un équilibre entre les sécrétions des glandes endocrines qui tendent à réduire la glycémie (pancréas) et celles qui tendent à l'augmenter (hypophyse antérieure, surrénales, thyroïde). Ce mécanisme régulateur agit au niveau du foie qui produit ou emmagasine le glucose et à la périphérie au sein même des cellules où s'opposent les influences contradictoires des différentes hormones par l'intermédiaire d'enzymes, en particulier l'hexokinase. Le diabète résulte d'une perturbation de cet équilibre endocrinien. L'hypophyse joue un rôle important dans la régulation du métabolisme et dans la stimulation des différentes glandes endocrines. Comment va-t-elle intervenir dans la glyco-régulation ?

L'hormone somatotrope sécrétée par les cellules éosinophiles de l'antéhypophyse contient un facteur diabétogène qui agit directement sur le métabolisme glucidique expliquant les troubles de l'acromégalie et du gigantisme. D'autre part, l'ACTH agit indirectement en stimulant la sécrétion des glucocorticoïdes par la surrénale et c'est elle qui est responsable des troubles de la maladie de CUSHING.

Le diabète hypophysaire dû à l'hypersécrétion de l'hormone somatotrope a des caractères bien spéciaux : glycosurie et hyperglycémie cédant au cours du jeûne, cétonurie permanente, mais bien tolérée pendant longtemps, accompagnée d'une diminution modérée et stable de la réserve alcaline. La courbe d'hyperglycémie provoquée montre que la glycémie fait une chute abrupte après avoir atteint son sommet, l'épreuve d'hypoglycémie provoquée met en évidence une chute plus tardive et moins marquée que chez le sujet normal. L'atteinte hypophysaire peut se manifester de différentes façons : par des troubles du développement somatique (gigantisme, acromégalie, diabète survenant à la puberté à la suite d'une poussée de croissance intense), par des troubles sexuels chez la femme (aménorrhée ou métror-

ragies, souvent dans les antécédents glycosuries au cours des grossesses ou accouchements difficiles d'enfant gros), par une obésité (de type gynoïde en général), par une splanchnomégalie (hépatomégalie en particulier). Cette atteinte hypophysaire sera confirmée par des examens complémentaires : radiographie de la selle turcique, dosages hormonaux, hyperlipidémie, hyperphosphorémie, augmentation des β globulines. Le diabète hypophysaire est en général insulino-résistant et insulino-instable, il évolue vers le diabète grave acidosique entrecoupé de comas. Les traitements étiologiques n'ont donné que des résultats inconstants : exérèse chirurgicale de l'hypophyse, radiothérapie hypophysaire, emploi d'hormones stéroïdes en vue de freiner l'activité hypophysaire. Le mécanisme physio-pathologique de ce diabète est le même que celui du diabète thyroïdien : à un premier stade de diabète hypophysaire pur succède un deuxième stade de diabète métahypophysaire ou hypophyso-pancréatique.

Mais ce diabète hypophysaire est une entité clinique bien définie présentant des caractères spéciaux qui diffèrent de ceux observés habituellement chez les diabétiques. Certains auteurs ont voulu aller plus loin et voir, à l'origine du diabète sucré commun, un déséquilibre hypophyso-pancréatique.

Houssay, déjà en 1930, avait déduit de ses expériences que l'hypophyse jouait un rôle physiologique dans le diabète. En premier lieu, il constatait que le diabète observé après une pancréatectomie était produit, non seulement par l'absence d'insuline mais aussi par la présence d'hormones hyperglycémiantes sécrétées par l'hypophyse. D'autre part, l'extirpation de l'hypophyse ou de sa seule *pars distalis* atténuait de façon très nette l'intensité du diabète pancréatique.

Gilbert-Dreyfus, Chimènes et Schiller pensent que « le rôle déterminant de l'hypophyse paraît incontestable ». Ils conseillent de rechercher soigneusement dans le diabète commun l'existence de stigmates d'hyperhypophysie par un examen minu-

tieux et des dosages biologiques. Mais si cette enquête n'apporte aucun argument en faveur d'une origine hypophysaire, l'infidélité des réactions du diabète à la thérapeutique insulinique sera considérée comme suspecte : résistance du malade à des doses pourtant importantes d'insuline, passage soudain d'une résistance anormale à l'insuline à un coma hypoglycémique. On pourra alors orienter la thérapeutique du côté de l'hypophyse et ils citent deux observations dans lesquelles la radiothérapie hypophysaire a donné de bons résultats.

De nombreux auteurs ont essayé de traiter le diabète sucré avec des frénateurs hypophysaires (frenantol à doses relativement élevées : 1,50 à 3 gr. par jour ou même plus). Steigerwaldt a obtenu de bons résultats chez deux jeunes diabétiques réfractaires à l'insuline. Pellegrini, Gastaldi et Fedeli rapportent que, sur huit diabètes traités par le frenantol, cinq malades ont présenté au bout de quinze à vingt jours une baisse de l'hyperglycémie avec une augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone.

Récemment enfin, on a pratiqué des hypophysectomies chez des malades atteints de diabète sucré. Luft et Olivecrona rapportent quatre observations : il s'agit de malades atteints de diabète sucré très grave, associé à une rétinopathie diabétique et à une insuffisance rénale chronique, avec résistance des troubles vasculaires à l'insuline. Le premier malade opéré, un homme de 30 ans, fut nettement amélioré ; mais dans les trois autres cas, l'intervention fut suivie de décès (deux fois par œdème cérébral, une fois sans raison apparente).

Dans beaucoup de cas de diabète sucré, rien ne semble pouvoir faire envisager une origine hypophysaire. Ce n'est pas pour cela que l'hypophyse n'intervient pas car, comme le dit Mauriac, « l'action hypophysaire se joue derrière le rideau avant qu'aient été frappés les trois coups du drame diabétique : polydipsie, polyurie et glycosurie ».

Dans quelle mesure, un dysfonctionnement des centres hypothalamiques et de l'hypophyse faut-il expliquer la coexistence d'une hyperthyroïdie et d'un diabète ?

On peut émettre l'hypothèse que, chez de tels sujets, il existe à l'origine un dérèglement diencéphalo-hypophysaire constitutionnel ou acquis sous l'influence des stimuli externes ou internes et que, simultanément ou le plus souvent successivement, à l'occasion d'une nouvelle cause déclenchante ou d'une réceptivité particulière de la thyroïde et du pancréas, cette hyperexcitabilité retentisse à la périphérie entraînant l'hyperthyroïdie et le diabète, ce qui d'ailleurs n'exclut pas que secondairement il y ait un retentissement du fonctionnement thyroïdien sur le pancréas.

Mais les choses ne se passent certainement pas toujours ainsi. En effet, dans les cas où l'hyperthyroïdie précède le diabète, nous avons vu que l'hypersécrétion thyroïdienne peut suffire à expliquer l'apparition de la déficience pancréatique. C'est ce mécanisme que l'on doit aussi invoquer dans les cas d'adénome toxique où l'hyperthyroïdie ne semble pas livrée, tout au moins au début, à un hyperfonctionnement hypophysaire.

Mais, dans les cas où l'hyperthyroïdie n'apparaît que secondairement au diabète, il faudrait admettre qu'il s'agit d'une simple coïncidence car la déficience pancréatique n'a pas de retentissement direct sur le fonctionnement thyroïdien ; il semble plus normal de penser, étant donné les connexions existant entre le système nerveux et les différentes glandes endocrines, que ces deux affections représentent deux effets différents d'un même dérèglement supérieur. Une fois installée, l'hyperthyroïdie retentira sur le diabète déjà présent en l'aggravant.

Dans notre première observation, nous relèverons quelques traits qui pourraient être en faveur de cette conception. On retrouve d'abord chez notre malade un terrain particulier : convulsions dans l'enfance, crises nerveuses pendant la gros-

sesse. Bien avant l'installation de la maladie de Basedow, *on* avait découvert des signes d'atteinte thyroïdienne : à 16 ans, cou un peu gros, à 29 ans, petit goitre accompagné de palpitations, d'un léger tremblement et d'amaigrisement, à 39 ans, véritable Basedow. Enfin, le diabète s'est manifesté un an après les oreillons qui ont pu jouer le rôle de cause déclenchante.

Chapitre IV

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

A la lumière de la clinique et de la physiopathologie, peut-on donner quelques règles thérapeutiques spéciales pour éviter l'apparition du diabète chez les hyperthyroïdiens et, le diabète installé, pour traiter à la fois les deux affections ?

Althausen conseille de donner aux hyperthyroïdiens un régime riche en calories avec apport abondant d'hydrates de carbone. Il est plus sage de leur faire prendre plusieurs petits repas dans la journée pour compenser la rapidité de l'absorption intestinale et pour augmenter l'utilisation du glucose dans les tissus. On ne soumettra pas ces malades au jeûne à cause de leur tendance à l'acidose. Ceci est très important avant toute intervention et en particulier la thyroïdectomie, car l'opération et l'anesthésie générale entraînent une fonte importante des réserves glycogéniques, en particulier de celles du foie.

Chez les hyperthyroïdiens diabétiques, on donnera un régime pas trop pauvre en hydrates de carbone (150 gr. pour Wissmerj et de l'insuline suivant les besoins, l'hyperthyroïdie diminuant en général l'efficience de l'unité d'insuline.

Le régime et l'insuline réalisent un traitement symptomatique du diabète ; mais ne peut-on envisager un traitement étiologique en agissant sur la thyroïde et sur les centres diencéphalo-hypophysaires ?

Nous avons vu quelle était l'influence sur le diabète des différents traitements antithyroïdiens : on a obtenu de bons résultats avec la thérapeutique iodée, les antithyroïdiens de synthèse, la

radiothérapie thyroïdienne. L'iode radio-actif exerce-t-il une action sur les fonctions antidiabétiques du foie et du pancréas comme se le demande BEIDLEMAN ? On ne peut conclure sur une seule observation.

Nous avons également vu que le diabète, loin d'être une contre-indication à la thyroïdectomie, est au contraire une raison de plus d'intervenir.

Mais quels seront les soins pré et post-opératoires chez ces malades ? On les mettra d'abord au repos absolu comme tous les basedowiens et on leur donnera des calmants. FOSTER et LOWRIE recommandent de suralimenter les malades pendant les dix jours qui précèdent l'opération en leur donnant une ration importante d'hydrates de carbone pour favoriser le stockage du glycogène dans le foie. Ils emploient l'insuline à des doses suffisantes pour que la glycémie se maintienne à un taux satisfaisant et pour faire disparaître complètement ou presque la glycosurie. On utilisera l'insuline ordinaire en plusieurs injections de préférence à l'insuline retard. Il faudra éviter l'hypoglycémie qui épuise les réserves glycogéniques du foie et on s'assurera de l'absence d'acidose en vérifiant la valeur de la réserve alcaline.

ALTHAUSEN propose, pour que le mécanisme de formation de l'insuline soit protégé autant que possible de la soudaine arrivée de quantités importantes de sucre après les repas, de remplacer les sucres du régime par de l'amidon absorbé plus lentement.

Le traitement antithyroïdien facilite dans un certain nombre de cas l'équilibration du diabète avant l'opération. On donnera au malade de l'iode les jours précédant l'intervention, à la fois pour abaisser le métabolisme basal et pour qu'elle soit à un taux suffisant dans le plasma pour bloquer la brusque libération de thyréostimuline que détermine la suppression du récepteur thyroïdien. Cette crise post-opératoire particulièrement grave chez ces malades pourrait favoriser l'apparition d'un coma diabétique. On fera des perfusions intraveineuses de sérum glucosé avant,

durant et après l'opération. Après l'intervention, les malades seront surveillés étroitement, on leur donnera leur ration glucidique sous forme de jus d'orange et de sucre et on continuera les sédatifs et la thérapeutique iodée.

Il est important de dépister chez les basedowiens le diabète avant l'intervention. En effet, il serait dangereux de donner une ration importante d'hydrates de carbone et de faire des perfusions intraveineuses de sérum glucosé sans aucun contrôle. Mais ce dépistage est difficile : l'amaigrissement, la polydipsie et la polyphagie sont des signes banaux de Basedow, il ne faut donc pas se contenter de rechercher la glycosurie, mais aussi la glycémie pour diagnostiquer un diabète latent. Il faudra faire des analyses d'urines à plusieurs reprises, surtout au cours de la préparation opératoire quand le malade absorbe de grandes quantités d'hydrates de carbone. On se méfiera surtout quand le malade aura des diabétiques dans ses antécédents et on fera alors des glycémies répétées comme le conseillent HERBERT et TREPSAT. Ceci permettra de bien établir le régime et de donner de l'insuline si c'est nécessaire.

Le traitement de la crise thyréotoxique peut poser des problèmes particuliers qu'envisagent TROEN et ses collaborateurs. On luttera d'abord contre les divers aspects de l'hypermétabolisme et ses conséquences : réfrigération, glucose et électrolytes par voie parentérale (pour corriger la déshydratation, la déplétion du glycogène hépatique et les troubles des électrolytes), calmants et oxygène. Puis on diminuera l'activité thyroïdienne par des injections d'iode intraveineux et, si des signes de coma diabétique apparaissent, on associera l'insuline à fortes doses à la réhydratation.

Que doit-on attendre des thérapeutiques destinées à combattre l'hyperexcitabilité des centres nerveux et l'hyperfonctionnement hypophysaire ?

On traitera d'abord le dérèglement nerveux par le repos et les calmants.

La radiothérapie hypophysaire a donné quelques bons résultats dans des cas de diabète et dans des cas de maladie de Basedow, mais il semble s'agir de cas exceptionnels. L'hypophysectomie n'a été essayée que dans des cas de diabète très grave.

Quand aux frénateurs hypophysaires, leur emploi est maintenant habituel dans la maladie de Basedow, beaucoup moins dans le diabète. Dans la première observation rapportée, le traitement par le frenantol associé au cycladiène a amené à la fois une amélioration de la maladie de Basedow et du diabète : avant, le métabolisme basal était de + 50,5 % et la glycosurie oscillait entre 45 et 104 gr. avec 90 unités d'insuline. Quinze jours après le début de ce traitement, la malade est plus calme, son pouls est moins rapide, le goitre a diminué de volume, le métabolisme basal est de + 43,8 %, la glycosurie n'est plus que de 25 à 30 gr. et on peut baisser la dose d'insuline (85 unités). Par la suite, la malade a pris du diobène, mais on ne peut juger de son effet puisqu'on l'a administré au moment des séances de radiothérapie thyroïdienne.

Parmi les frénateurs hypophysaires, les œstrogènes paraissent devoir être choisis de préférence, car ils stimulerainnt le pancréas comme l'ont montré Foglia et Rodriguez : ils ont traité par les œstrogènes des rats rendus diabétiques par l'ablation de 95 % du pancréas et, après trois ou quatre mois de traitement, ils ont assisté à une amélioration progressive allant jusqu'à la disparition du diabète ; il existait alors une hypertrophie et une hyperplasie des îlots de Langerhans.

Mais ce traitement de frénation hypophysaire devra être complété par un traitement antithyroïdien pour empêcher l'action secondaire de la thyroxine sur le pancréas. Le diobène qui est à la fois inhibiteur de la thyréostimuline et antithyroxinien, serait peut-être particulièrement indiqué.

CONCLUSIONS

I. — Le diabète est plus fréquent chez les hyperthyroïdiens que chez les individus normaux (1 à 3 % des cas selon les auteurs). Mais, ces malades présentant souvent des troubles de la glycorégulation, il faudra exiger comme critères d'un véritable diabète : une glycosurie dépassant 15 à 20 grammes par vingt-quatre heures et une courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique.

II. — C'est en général l'hyperthyroïdie qui apparaît la première et le diabète ne se manifeste que longtemps après, mais l'hyperthyroïdie peut aggraver un diabète préexistant ou révéler un diabète latent. Les deux affections s'influencent mutuellement, les poussées évolutives surviennent en même temps. La présence de l'hyperthyroïdie rend le diabète plus sévère, plus difficile à régler et instable, avec tendance à l'acidose et au coma. Le traitement de l'hyperthyroïdie qui entraîne la guérison du paradiabète thyroïdien, améliore en général le diabète. Le diabète n'est pas une contre-indication à la thyroïdectomie ; celle-ci provoque souvent une aggravation passagère, suivie d'une amélioration tardive, parfois même d'une guérison.

III. — La thyroïde ne paraît intervenir qu'à l'état pathologique dans la glycorégulation. L'action hyperglycémiante de la thyroxine s'exerce à différents niveaux : pancréas endocrine, tissus, muqueuse intestinale, foie et tube urinifère. Le mécanisme de formation d'un véritable diabète est mis en lumière par les expériences de Houssay : l'hyperglycémie thyroïdienne agissant sur un pancréas prédisposé entraîne un dérèglement fonctionnel (diabète thyroïdien), puis des lésions définitives (diabète méta-thyroïdien) au niveau des îlôts de Langerhans.

IV. — Cette association de deux affections endocriniennes peut suggérer l'existence, à l'origine, d'un dérèglement diencéphalo-hypophysaire entraînant, à la faveur d'une sensibilité particulière des récepteurs thyroïdien et pancréatique, une hyperthyroïdie et un diabète.

V. — On peut tirer de cette étude des conclusions pratiques :

1° On recherchera l'existence de troubles de la glycorégulation chez tous les hyperthyroïdiens, surtout avant de pratiquer une thyroïdectomie ;

2° En présence d'un diabète mal équilibré par le régime et l'insuline, on recherchera des signes d'hyperthyroïdie, car le traitement de l'hyperthyroïdie pourra alors améliorer ou même guérir le diabète ;

3° Chez les hyperthyroïdiens, le traitement du diabète ne sera pas simplement un traitement symptomatique (régime et insuline) mais aussi un traitement étiologique vis-à-vis de la thyroïde. On pourra lutter contre le dysfonctionnement diencéphalo-hypophysaire par le repos, les calmants et une thérapeutique de frénation hypophysaire ;

4° On sera prudent dans l'administration d'extraits thyroïdiens chez les myxœdémateux et chez les obèses (recherche d'antécédents diabétiques, contrôle des urines).

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
P. BROUSTET

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 3 Juin 1954.

Le Recteur,
DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

I. — *Hyperthyroïdie et diabète sucré.*

1. Allan et Bartels. — « Diabète et affections thyroïdiennes », Congrès de la Fédération internationale du diabète, Leyde (Pays-Bas), 7-12 juillet 1952.

2. Althausen. — « The trouble of the carbohydrate metabolism in hyperthyroidism » (*J. Am. Med. Ass.*, 1940, 115, 101).

3. Althausen et Stockholm. — « Influence of thyroid gland on absorption in digestive tract » (*Amer. J. Physiol.*, 1938, 123, 577).

4. Andersson. — « Thyrotoxic crisis in diabetes mellitus simulating diabetic coma » (*Nordisk Medicin Stockholm*, 1950, 43, 917).

5. Aubertin. — « Où en est la question du diabète? » (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1952, 129, 1064).

6. Azerad. — *Enc. méd.-chir. glandes endocrines* :

— « Physiologie de la glande thyroïde », 10002 D, 1947.

— « Les hyperthyroïdies, étude clinique », 10004 A, 1949.

7. Balfour et Sprague. — « Association of diabetes mellitus and disorders of the anterior pituitary, thyroid and adrenal cortex » (*Am. J. Med.*, 1949, 7, 596).

8. Barnes. — « On exophtalmic goiter and allied neuroses » (*Brit. Med. Journ.*, 1889, 1, 1225).

9. Beidleman. — « Toxic goiter complicating diabetes mellitus

treated with radioactive iodine (I 131) » (*J. Am. Med. Ass.*, 1950, 144, 925.

10. Bettmann. — « Ein fall von Morbus Basedowii mit Diabetes mellitus » (*Münch. Med. Woch.*, 1896, 49, 1201 et 1896, 50, 1230).

11. Blanck. — « Carbohydrate metabolism in thyrotoxicosis. Experimental study » (*Surg. Gyn. Obst.*, 1940, 71, 156).

12. Boulin. — « Etiologie du diabète sucré » (*Enc. Méd. Chir. Nutrition*, 10508, A 20, 1951.)

13. Bréhant. — « Des affections chirurgicales de la thyroïde et des surrénales dans leurs rapports avec la maladie diabétique » (*Afrique Franç. Chirurg.*, 1946, 297).

14. Bruger. — « Diabetes mellitus and hyperthyroidism » (*J. Am. Med. Ass.*, 1935, 104, 2163).

15. Brull. — « Thyroïde et autres glandes endocrines » (*Rev. Méd. de Liège*, 1950, 5, 229).

16. Budde. — « Morbus Basedowii compliceret nod Diabetes mellitus » (*Ugeskrift for Laeger*, 1890.)

17. Burn et Marks. — « The relation of the thyroid gland to the action of insuline » (*J. Physiol.*, 1925, 60, 131).

18. Chvostek. — « Ueber alimentare glykosurie bei Morbus Basedowii » (*Wein. klin. Wochenschr.*, 1892, 17).

19. Cohen. — « Ueber aetiologie und pathogenese des Morbus Basedowii » (*Dissert. inaug.*, Berlin, 1892).

20. Cramer et Krause. — « Carbohydrate metabolism in its relation to the thyroid gland » (*Proc. Roy. Soc. Lond.*, 1912, 86, 550).

21. Cramer et Mc Call. — « On the carbohydrate metabolism in experimental hyperthyroidism » (*Proc. Physiol. Soc.*, 1916, 36).

22. Denis, Aub et Minot. — « Blood sugar in hyperthyroidism » (*Arch. Int. Med.*, 1917, 20, 964).

23. Diénot. — *De la glycosurie dans la maladie de Basedow* (thèse Lyon, 1898).

24. Dousset. — « Données physio-pathologiques récentes sur le diabète sucré : hormones, enzymes et diabète » (*France Méd.*, août 1953).

25. Drummond. — « Clinical lecture on some of the symptoms of Graves disease » (*Brit. Med. Journ.*, 1887, 7 mai, 1027).

26. Dumontpallier. — « Goitre exophtalmique et glycosurie chez la même malade » (*C. R. Société Biologie*, 1867, 116).

27. Eppinger, Falta et Rudinger. — « Ueber die Wechselwirkungen der Druesen met innerer Sekretion » (*Ztschr. klin. Med.*, 1908, 66, 1).

28. Eulenburg. — *Lehrbuch der Nerveukrankheiten* (Bd 2, p. 278, Berlin, 1878).

29. Finis (de) et Houssay. — « Tiroides y Diabetes en el perro » (*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1943, 19, 94).

30. Fischer. — « Morbus Basedowii mit Melliturie » (*Bayer. aerzl. Intelligenzblatt*, 1880).

31. Fitz. — « Relation of hyperthyroidism to diabetes » (*Arch. Int. Med.*, 1921, 27, 305).

32. Florentin et Watrin. — « Action de la thyroxine sur le pancréas endocrine du cobaye » (*C.R. Soc. Biol. de Nancy*, 1931, 107, 373).

33. Foster et Lowrie. — « Diabetes mellitus associated with hyperthyroidism » (*Endocrinology*, 1938, 23, 681).

34. Fraenkel, Conrat, Herring, Simpson et Evans. — « The effect of thyroxin on the insulin content of the rats's pancreas » (*Endocrinology*, 1942, 30, 485).

35. Gauthier. — « Du goitre exophtalmique considéré au point de vue de sa nature et de ses causes » (*Rev. de Méd.*, 1890, 423).

36. Geylin. — « The carbohydrate metabolism in hyperthyroidism as determined by examination of blood and urine » (*Arch. Int. Med.*, 1915, 16, 975).

37. Gilbert-Dreyfus, Schiller et Chimènes. — « Diabète et glandes endocrines » (*Le Diabète*, janvier 1953).

38. Gilbert-Dreyfus, Schiller et Solignac. — « Données récentes sur le diabète sucré » (*Sem. des Hôp.*, 1950, 26, 1440).

39. Gilliland. — « Diabetes mellitus with thyrotoxicosis » (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1950, 43, 360).

40. Goldschmidt. — « Untersuchungen über das Vorkommen der alimentaren glykosurie bei Morbus Basedowii sowie nach thyreoideage brauch » (*Inaug. Diss.*, Berlin, 1896).

41. Grawitz. — « Morbus Basedowii complicirt mit Diabetes mellitus ; nebst bemerkungen über Jodothyrin wirkung » (*Fortschritte der Medicin*, 1897, 22, 849).

42. Grube. — « Zur aetiologie des sogenamuten Diabetes mellitus » (*Zeit. f. klin. Med.*, 1895, 465).

43. Hannemann. — « Ueber glykosurie und Diabetes mellitus bei Basedowischer Krankheit » (*Diss.*, Berlin, 1895).

44. Hartmann. — « Ueber zwei mit Basedow krankheit complicirte Faelle von Diabetes mellitus » (*Dissert. inaug.*, Tubingen, 1878).

45. Herbert et Trepsat. — « Diabète grave après thyroïdectomie pour maladie de Basedow » (*Mém. Acad. Chirurgie*, 1944, 295).

46. Hills, Sharpe et Gray. — « Diabetes mellitus and hyperthyroidism » (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1934, 55, 193).

47. Himsworth. — « Le syndrome diabète sucré et ses causes » (*Journées médicales toulousaines*, 1950).

48. Houssay. — « Diabetes as disturbance of endocrine regulation » (*Amer. J. Med. Sci.*, 1937, 193, 581).

— « Tiroides y Diabetes » (*An. Acad. brasil. Ci.*, 1943, 15, 191).

— « Thyroid and metathyroid diabetes » (*Endocrinology*, 1944, 35, 158).

— « Diabetes tiroidea y metatiroidea » (*Rev. Soc. argent. Biol.*, 1944, 20, 179).

— « Action of thyroid on diabetes » (*Recent. Progr. Hormone Res.*, 1948, 2, 277).

49. Houssay, Foglia et Martinez. — « Influence of thyroid on alloxan and pancreatic diabetes in rat » (*Endocrinology*, 1946, 39, 361).

50. John (H.-J.). — « Carbohydrate metabolism in hyperthyroidism » (*Endocrinology*, 1927, 11, 497).

— « Association of hyperthyroidism with diabetes » (*Ann. Surg.*, 1928, 87, 37).

— « Hyperthyroidism and diabetes » (*Amer. J. Med. Sci.*, 1928, 175, 741).

— « Hyperthyroidism showing carbohydrate metabolic disturbances » (*J. Am. Med. Ass.*, 1932, 99, 620).

— « Interrelation ships of pancreas with other endocrine organs in diabetes » (*Amer. J. Digest. Dis. a. Nutrit.*, 1937, 4, 4).

— « Repeated glucose tolerance tests in hyperthyroidism » (*J. Clin. Endocrin.*, 1942, 2, 264).

51. Johnston. — « Carbohydrate metabolism. Role of the thyroid gland » (*Am. J. Dis. Child.*, 1934, 48, 1015).

52. Joslin et Lahey. — « Diabetes and hyperthyroidism :

— *Amer. J. Med. Sci.*, 1928, 176, 1.

— *Ann. Surg.*, 1934, 100, 629.

53. Kleinwaechter. — « Das Verhalten der genitalien bei Morbus Basedowii » (*Cent. f. Gynaek.*, 1892, 10, 181).

54. Kraus et Ludwig. — « Klin. Beitraege zur alimentare glykosurie » (*Weiner klin. Woch.*, 1891, 46-48).

55. Krause et Cramer. — « On the effect of thyroid feeding on nitrogen and carbohydrate metabolism » (*Proc. Physiol. Soc.*, 1912, 18, 23).

56. Kuriyama. — « The influence of thyroid feeding upon carbohydrate metabolism » (*Am. J. Physiol.*, 1917, 43, 481).

57. Labbé (M.). — « La glycorégulation en physiologie et en pathologie » (*Enc. Méd.-Chir. Nutrition*, 10507, 1936).

58. Lannois. — « Diabète sucré compliquant le goitre exophtalmique » (*Lyon Médical*, 1897, 86, 327).

59. Lauder-Brunton. — « Cases of exophtalmic goiter » (*St Bartholom. Hospit. Reports*, 1874, 10, 253).

60. Lépine. — *Le diabète sucré* (Félix Alcan, Paris, 1909).

61. Mannheim. — *Der morbus Basedowii* (Preissechrift, Berlin, 1894).

62. Marks. — « Effect of thyroid feeding on sugar tolerance » (*J. Physiol.*, 1925, 60, 402).

63. Mauriac. — « Les différents types de diabète » (*Revue du Praticien*, 1953, 3, 395).

64. Mc Donough, Haines et Kepler. — « Treatment of hyperthyroidism complicated by diabetes » (*Proc. Staff Meet, Mayo Clin.*, 1941, 16, 599).

65. Mc Elroy, Schuman et Ritchey. — « A study of the changes in serum cholesterol, gastric secretion and carbohydrate metabolism in patients with toxic goiter » (*Ann. Int. Med.*, 1938, 12, 106).

66. Meythaler et Mann. — « Uber den Einfluss der Schilddrüse auf den Kohlehydratstoffwechsel ; die Wirkungsintensitat des Insulins bei thyreoidektomierten Kaninchen » (*Klin. Wchnschr.*, 1937, 16, 1009).

67. Mirouze. — « La place des glandes endocrines hyperglycémiantes dans le diabète humain » (*Journées du Diabète*, Vals-les-Bains, septembre 1952).

68. Mirsky et Broh-Kahn. — « The effect of experimental hyperthyroidism on carbohydrate metabolism » (*Am. J. Physiol.*, 1936, 117, 6).

69. Molander et Kirschbaum. — « Hyperglycemia and glycosuria following thyroid administration in alloxan treated rats » (*J. Lab. et Clin. Méd.*, 1949, 34, 492).

70. O'Neill. — « Exophtalmic goiter and diabetes occuring in the same person » (*Lancet*, 1878, 307).

71. Pavy. — « The clinical aspect of glycosurie » (*Brit. Med. Journ.*, 1885, 1049).

72. Piéry. — *Bulletin Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 1902 (10 oct.).

73. Pitres. — « Diabète sucré compliquant le goitre exophtalmique » (*Le Bulletin Médical*, 1897, 66, 773).

74. Potain. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1874.

75. Quémeneur. — Les formes associées de l'hyperthyroïdisme et d'autres troubles des glandes endocrines *(thèse Paris*, 1940*)*.

76. Regan et Wilder. — « Hyperthyroidism and diabetes » (*Arch. Int. Med.*, 1940, 65, 1116).

77. Reveno. — « Thiouracil effect in diabetes mellitus complicated by hyperthyroidism » (*Am. J. Med. Sci.*, 1946, 211, 174).

78. Richardson, Levine et Du Bois. — « The storage of glygogen in exophtalmic goiter » (*J. Biol. Chem.*, 1926, 67, 737).

79. Root. — Combined diabetic coma and acute hyperthyroidism *(Baltimore, Waverly Press*, 1936*)*.

80. Rosenkrantz, Bruger et Lockhart. — « Studies on galactose tolerance with especial reference to thyroid disease » (*Am. J. Med. Sci.*, 1942, 204, 36).

81. Rudy, Blumgart et Berlin. — « Carbohydrate metabolism in human hypothyroidism by total thyroidectomy » (*Am. J. Med. Sci.*, 1935, 190, 51).

82. Sanger et Hun. — « The glucose mobilization rate in hyperthyroidism » (*Arch. Int. Med.*, 1922, 30, 397).

83. Scriver. — « Insulin resistance in diabetes complicated by hyperthyroidism » (*Canad. M. A. J.*, 1948, 58, 596).

84. Sendrail et Bazex. — « Syndromes thyroïdiens et fonction insulaire » (*Gaz. Méd. de France*, 1945, 52, 419).

85. Souques et Marinesco. — « Goitre exophtalmique compliqué de diabète sucré » (*Le Bulletin Médical*, 1897, 48, 561).

86. Thompson et Birnbaum. — « Signification of galactose tolerance test in hyperthyroidism » (*Surg. Gyn. Obst.*, 1942, 74, 1083).

87. Troen, Taymor et Goldberg. — « Thyroid crisis associated with diabetic coma » (*New England J. Med.*, 1951, 244, 394).

88. Warembourg. — « Thyroïde et métabolisme glucidique » (*Rev. Franç. End.*, 1938, 3, 205).

89. Welti. — « Troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans la maladie de Basedow » (*Ann. Endocr.*, 1944, 5, 152).

90. Wilder. — « Hyperthyroidism, myxedema and diabetes » (*Arch. Int. Med.*, 1926, 38, 736).

91. Wilder, Foster et Pemberton. — « Total thyroidectomy in diabetes mellitus » (*Endocrinology*, 1934, 18, 455).

92. Wilks. — « Case of exophtalmic goiter associated with diabetes » (*Lancet*, 1875, 371).

93. Wissmer. — « Hyperthyroïdisme et diabète » (*Schweiz. Med. Wschr.*, 1949, 79, 98).

94. Yriart. — « Tiroidectomia y diabetes experimental » (*C.R. Soc. Biol.*, 1930, 105, 128).

95. Zurrow et Saland. — « Multiple, progressive, acute arterial occlusion, associated with hyperthyroidism and diabetes mellitus » (*New York State J. Med.*, 1947, 47, 2008).

II. — *Autres références.*

96. Azerad. — « Essai sur la physio-pathogénie des hyperthyroïdies » (*Sem. des Hôp.*, 1951, 27, 1132).

97. Baulieu et Zaidman. — « L'importance donnée aux théories de Pavlov dans les recherches endocrinologiques en Union soviétique » (*Conc. Méd.*, 1953, 75, 2927).

98. Brakier. — « Diabète traumatique » (*Rev. Méd. de Liège*, 15 juin 1953).

99. Gennes (de). — « Les nouveaux traitements de la maladie de Basedow » (*Sem. des Hôp.*, 1952, 28, 671).

100. Gennes (de), Bricaire, Benzecry et Villiaumey. — « Les syndromes de Basedow d'origine diencéphalo-hypophysaire » (*Presse Méd.*, 1951, 59, 41).

101. Gilbert-Dreyfus, Chimènes et Schiller. — « Hypophyse et diabète » (*Gaz. Méd. de France*, 1953, 60, 807).

102. Houssay. — « Rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone et le diabète » (*Sem. des Hôp.*, 1952, 28, 2339).

103. Klotz (H.-P.) et Elmaleh. — « Importance de la prédisposition morbide dans les thyréoses dites psycho-somatiques » (*Sem. des Hôp.*, 1953, 29, 1725).

104. Lichtwitz et Parlier. — « Notions générales d'endocrinologie » (*Sem. des Hôp.*, 1952, 28, 339).

105. Luft et Olivecrona. — « Experiences with hypophysectomy in man » (*Journ. of Neurosurgery*, 1953, 10, 301).

106. Mauriac. — « Diabète, cirrhose, myxœdème » (*Paris Méd.*, 1947, 37, 11).

— « Quelques notions générales du diabète revues et corrigées » (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1951, 128, 130).

— « Quelques suggestions de la clinique à propos du diabète » (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1952, 129, 831).

107. Pellegrini, Gastaldi et Fedeli. — « Casi di diabete mellito trattati con paraossipropiofenone » (*Boll. della Soc. med. clin. di Pavia*, 1951, fasc. 3-4).

108. Perrault et Klotz (B.). — « Thérapeutique actuelle des hyperstimulinies, en particulier par le paraoxypropiophénone » (*Revue du Praticien*, 1952, 2, 2193).

— « La maladie de Basedow » (*Sem. des Hôp.*, 1953, 29, 3086).

109. Rivière (J.). — « Importance de la pituitaire dans la maladie de Basedow » (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1951, 128, 384).

— « Traitement médical de la maladie de Basedow » (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1951, 128, 1087).

— « Traitement de la maladie de Basedow par les œstrogènes de synthèse » (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1954, 131, 163).

110. Sendrail. — « L'évolution des idées sur la maladie de Basedow » (*Conc. Méd.*, 1954, 76, 721).

111. Tuchmann-Duplessis. — « Le diabète hypophysaire, ses bases physio-pathologiques » (*Conc. Méd.*, 1953, 75, 4483).

112. Weill et Bernfeld (M^me^). — « Hypothalamus et diabète » (*Sem. des Hôp.*, 1952, 28, 3963).

SOMMAIRE

INTRODUCTION 11

OBSERVATIONS :.

— Première 13

— Deuxième 18

— Résumé des observations recueillies dans la littérature (depuis 1940) 20

CHAPITRE I.

— Notions de fréquence 27

— Troubles de la glycorégulation chez les hyperthyroïdiens et épreuves permettant de les mettre en évidence 28

— Critères d'un diabète vrai 29

CHAPITRE II. — *Etude clinique.*

— Date d'apparition de l'hyperthyroïdie et du diabète ... 31

— Caractères de l'hyperthyroïdie et du diabète. Leur évolution 32

— Différents traitements de l'hyperthyroïdie. Leur action sur le diabète :

1° Le traitement médical 34

2° La radiothérapie thyroïdienne 35

3° L'iode radio-actif 36

4° Le traitement chirurgical 36

— Cas de diabète apparus après le traitement de l'hyperthyroïdie 41

CHAPITRE III. — *Etude physio-pathologique.*

I. — *Rapports entre la thyroïde et le pancréas.*

— Action de la thyroïdectomie 45

— Action de l'hyperthyroïdisation 47

— Action hyperglycémiante de la thyroxine :

1° Elle règle les besoins de l'organisme en insuline 50

2° Elle provoque une accélération de tous les métabolismes 52

3° Elle augmente le taux d'absorption du glucose au niveau du tractus gastro-intestinal 54

4° Elle agit sur la mobilisation du glycogène hépatique 55

5° Elle agit au niveau du rein 58

— Comment peut-on expliquer l'existence d'un véritable diabète chez les hyperthyroïdiens 58

II. — *Peut-on rattacher à une même étiologie les dysfonctionnements thyroïdien et pancréatique* ?

— Rôle des centres nerveux supérieurs et du système diencéphalo-hypophysaire :

Dans la genèse de la maladie de Basedow 62

Dans la genèse du diabète 65

— Dans quelle mesure un dysfonctionnement des centres hypothalamiques et de l'hypophyse peut-il expliquer la coexistence d'une hyperthyroïdie et d'un diabète? 71

CHAPITRE IV. — *Applications thérapeutiques* 73

CONCLUSIONS 77

BIBLIOGRAPHIE 81

Imprimerie SAMIE, 21-23, rue Teulère — BORDEAUX — Dépôt légal 15.477